

ERGEBNISSE DER TETANUSBEHANDLUNG
1968 bis 1975

EINE KRITISCHE ANALYSE

1970

Georg Brandl

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität München

K.-Vorstand: Priv.Do. Dr.med. U. Finsterer

ERGEBNISSE DER TETANUSBEHANDLUNG

1968 bis 1975

EINE KRITISCHE ANALYSE

Meinen Eltern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Georg Brandl

aus

Mühlendorf

München 1976

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr.med. U. Finsterer

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1978



Vorwort

Ich danke Herrn Priv.Do. Dr.med. U. Finsterer, dem kommissarischen Vorstand des Instituts für Anaesthesiologie an der Universität München für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr.med. Ute Tauschinsky, der ärztlichen Leiterin der Beatmungsstation in der Chirurgischen Universitätsklinik danke ich für die Betreuung der Arbeit und für die vielen guten Ratschläge, die sie mir gegeben hat, und die in die vorliegenden Ergebnisse mit eingegangen sind.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Fragestellung

1.1. Allgemeines	1
1.2. Fragestellung	2
1.3. Vor- und Nachteile einer retrospektiven Studie	2

II. Material und Methoden

2.1. Krankengut	3
2.2. Untersuchungskriterien	3
2.3. Definition der Schweregrade	3

III. Ergebnisse

3.1. <u>Allgemeine Daten</u>	
3.1.1. „ Nichtbestätigter Tetanusverdacht “	5
3.1.2. Gesamtumfang und jährliche Anzahl der Behandlungsfälle	6
3.2. <u>Aufgliederung des Krankengutes</u>	
3.2.1. Häufigkeit der Tetanuserkrankungen während der 12 Monate des Jahres	7
3.2.2. Berufsstruktur	7
3.2.3. Altersstruktur und Schweregrade	8
3.3. <u>Inkubations- und Anlaufzeit</u>	
3.3.1. Die ersten Symptome des Tetanus	11
3.3.2. Inkubations- und Anlaufzeit	12
3.3.3. Korrelation zwischen Anlaufzeit u. Relaxierungsdauer	13

3.4. <u>Infektionsweg</u>	
3.4.1. Verletzungsart u. Schweregrad	15
3.4.2. Eintrittspforte u. Schweregrad	17
3.5. <u>Therapeutische Maßnahmen</u>	
3.5.1. „ Kausale “ Therapie	18
3.5.1.1. Wundsanierung	18
3.5.1.2. Impfstatus der Patienten	19
3.5.1.3. Immunotherapie	21
3.5.2. Symptomatische Therapie	
3.5.2.1. Tetanusspezifische Therapie- maßnahmen	22
3.5.2.2. Antibiotika-Therapie	27
3.5.2.3. Ernährung u. Wasser-/Elektro- lythaushalt	32
3.5.2.4. Thromboseprophylaxe	33
3.5.2.5. Hypothermie-Therapie	34
3.6. <u>Durchschnittliche Behandlungs- zeiten</u>	34
3.7. <u>Enzymaktivitäten</u>	36
3.8. <u>Komplikationen</u>	
3.8.1. Aufstellung der Komplikationen	39
3.8.2. Komplikationen des Herz- Kreislauf-Systems	41
3.8.3. Komplikationen der Atmungsorgane	44
3.8.4. Komplikationen des Magen-Darm- Traktes	45
3.8.5. Komplikationen des Urogenital- Traktes	46
3.8.6. Transitorischer Diabetes melli- tus	47

	Seite
3.9. <u>Letalität</u>	
3.9.1. Gesamtletalität u. Letalität der einzelnen Schweregrade	49
3.9.2. Letalität in Abhängigkeit vom Alter des Patienten	49
3.10. <u>Todesursachen</u>	53
3.11. <u>Auswertung der Sektionsprotokolle</u>	55
 IV. <u>Diskussion</u>	
4.1. Rückgang der Erkrankungszahl	60
4.2. Einteilung in Schweregrade	60
4.3. Zunahme der schweren Verlaufsformen	61
4.4. Pathophysiologie der Prodromi	61
4.5. Eintrittspforten u. Immunisierung	62
4.6. Sanierung der Eintrittspforte	62
4.7. Pharmakokinetik des Tetanustoxins	63
4.8. Thromboseprophylaxe	63
4.9. Sympathische Krisen	64
4.10. Hyperglycämien	64
4.11. Tracheotomie - prolongierte Intubation	65
4.12. Letalität und Vergleich der Todesursachen	67
 V. <u>Zusammenfassung</u>	70
 VI. <u>Schlußfolgerung</u>	73
 VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	75

I. Einleitung und Fragestellung

1.1. Allgemeines

Der Tetanus (Wundstarrkrampf) ist eine Infektionskrankheit, die wohl so alt wie die Menschheit ist. So sind bereits im 5. und 7. Buch der hippokratischen "Epidemien" in der charakteristischen knappen Art mehrere Krankengeschichten mit den Symptomen des Tetanus und der damals fast unabwendbar letalen Prognose geschildert (75):

" Tychon wurde bei der Belagerung der Stadt Datos von dem Geschoß eines Wurfgeschützes an der Brust getroffen und bald danach von einem krampfhaften Lachen befallen. Mir schien, als ob der Arzt beim Herausziehen des Holzes ein Stück des Spießes unter dem Zwerchfell zurückgelassen hätte. Da der Mann jammerte, verordnete der Arzt sowohl einen Darmeinlauf als auch Brechmittel. Die Nacht darauf verbrachte der Kranke ungeduldig. Bei Tagesanbruch erschien es seiner Umgebung, als ob es ihm besser ginge. Meine Vorhersage war: er wird von Krämpfen ergriffen und alsbald zugrunde gehen. In der folgenden Nacht war er ungeduldig, schlaflos und lag meist auf dem Bauch. Am dritten Tag morgens begannen die Ziehkrämpfe, und dann ging es mit ihm zu Ende. "

(Epidemien, V, 95)

Jedoch auch heute noch stellt der Tetanus eine alltägliche Bedrohung für jeden Menschen dar. Die Diskrepanz zwischen der Allgegenwart des Krankheitserregers und der relativen Seltenheit dieser schweren Erkrankung führt immer wieder dazu, daß die dringend notwendigen Impfmaßnahmen überhaupt nicht, oder nicht mit genügender Sorgfalt durchgeführt werden, und daß das klassische Krankheits-

bild in Vergessenheit gerät (13).

1.2. Fragestellung

Seit der letzten umfassenden statistischen Untersuchung über die am Institut für Anaesthesiologie an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelten Tetanuskfälle sind 8 Jahre vergangen.

Inzwischen kann wieder auf eine, für eine statistische Erhebung ausreichend große Anzahl von 78 behandelten Tetanuserkrankungen zurückgeblückt werden. In der vorliegenden retrospektiven Studie soll vor allem ein statistischer Überblick über die in Zusammenhang mit der Erkrankung und Behandlung der Patienten interessierenden Fragen und Probleme gegeben, und die Therapieergebnisse einer kritischen Analyse unterzogen werden.

1.3. Vor- und Nachteile einer retrospektiven Studie

Retrospektive Studien gehen von einem vorhandenen Material aus (hier die im Archiv der Chirurgischen Klinik der Universität München aufbewahrten Krankenblätter) und versuchen rückwärts Information über die Probanden zu erheben. Diese Informationen sind z.T. lückenhaft (fehlende Angaben) und durch die Erinnerung und den Verlauf der Krankheit selbst verfälscht. Hinzu kommt, daß die Selektion nicht mehr erfaßbar ist.

Ein Vorteil retrospektiver Studien ist allerdings, daß sie schneller und mit weniger Aufwand durchgeführt werden können als z.B. prospektive Studien. Die Vergleichsgruppen sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, daher sollte man sie nur zur Hypothesenbildung heranziehen, zum Beweis reichen retrospektive Studien jedoch grundsätzlich nicht (68).

II. Material und Methoden

2.1. Krankengut

Die vorliegende Untersuchung erfaßt die in den Jahren 1968 - 1975 am Institut für Anaesthesiologie an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelten Tetanuspatienten.

2.2. Untersuchungskriterien

Das betreffende Krankengut wurde anhand der Krankenblätter nach folgenden Gesichtspunkten durchgearbeitet:

Gesamtumfang und jährliche Anzahl der Behandlungsfälle,
Aufgliederung nach Jahreszeiten,
Berufs- und Altersstruktur,
Inkubations- und Anlaufzeiten,
Infektionswege,
therapeutische Maßnahmen,
Behandlungszeiten,
Serumenzymaktivitäten während des Krankheitsverlaufes,
Komplikationen,
Letalität,
Todesursachen.

2.3. Definition der Schweregrade

Zur statistischen Beurteilung der Behandlungsergebnisse oder für therapeutische Aussagen ist eine Einteilung der Erkrankung in verschiedene Schweregrade sinnvoll. Wir verwenden die Einteilung nach DEVENS u. SCHOSTOK aus dem Jahre 1957. (7)

Entsprechend den klinischen Symptomen wird dabei der Wund-

starrkrampf in 3 Schweregrade eingeteilt. Die Einteilung und die erforderliche Behandlung der einzelnen Schweregrade vermittelt Tab. 1 .

<u>Schwere-</u> <u>grad</u>	<u>Symptome</u>	<u>Behandlung</u>
I	Trismus Risus sardonius Hyperreflexie Rigor der quergestreiften Muskulatur	Sedierung
II	Symptome wie bei I zusätzlich kurz- dauernde generalisierte Krämpfe	Sedierung Beim Auftreten von Komplikationen: Tracheotomie
III	Symptome wie I u. II zusätzlich generalisierte Krampfanfälle mit wesentlicher Beeinträchtigung der Atmung Temperaturanstieg	Sedierung Tracheotomie/Langzeitintubation Dauerrelaxation u. maschinelle Beatmung

Tab. 1 : Einteilung des Tetanus in 3 Schweregrade nach DEVENS und SCHOSTOK

III. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

3.1.1. „ Nichtbestätigter Tetanusverdacht "

Im Beobachtungszeitraum (1968 - 1975) konnte bei 22 Patienten die Einweisungsdiagnose „ Tetanusverdacht " nicht bestätigt werden. Davon waren 17 Pat. statistisch erfaßbar. Tab. 2 gibt einen Überblick über die Erkrankungen dieser Patienten, bei denen eine leicht zu verwechselnde Symptomatik zur Diagnose „ Tetanusverdacht " geführt hatte.

<u>Grundkrankheit:</u>	<u>Anzahl:</u>
Hyperventilationstetanie	2
extrapyramidalmotorisches Syndrom nach Einnahme von Psychopharmaka	2
fiieberhafter grippaler Infekt	1
allergisches Ödem durch Pfirsiche	1
Psychoorganisches Syndrom + Alkoholabusus	1
Epilepsie-Verdacht	1
deliranter Zustand unbekannter Genese	1
unklar	8

Tab. 2 : Fälle von nichtbestätigtem Tetanusverdacht u.
die zugrunde liegenden Krankheiten

In 8 Fällen konnte, obwohl sich kein manifester Tetanus entwickelte, auch keine andere Ursache für die zunächst

„ typischen " Tetanussymptome gefunden werden. Bei jedem dieser 8 Patienten bestand eine mögliche Eintrittspforte für die Tetanusbazillen (Schürfwunden, Bagatellverletzungen, Verbrennung usw.), und nur einer dieser Patienten war immunisiert.

3.1.2. Gesamtumfang und jährliche Anzahl der Behandlungsfälle

Insgesamt wurden im Zeitraum 1968 - 1975 genau 100 Personen mit der Diagnose Tetanus oder Tetanusverdacht eingewiesen. Wie bereits erwähnt bestanden bei 22 Pat. zunächst zwar typische Tetanussymptome - die Einweisungsdiagnose konnte aber nicht bestätigt werden, so daß hier ein Überblick über 78 Tetanuserkrankungen gegeben werden kann. Abb. 1 zeigt die Zahl der behandelten Fälle in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes.



Abb. 1 : Aufgliederung der behandelten Tetanusfälle nach Jahren

Auffallend ist dabei der Rückgang der jährlichen Behandlungsfälle von 22 im Jahre 1968 auf jeweils 5 in den Jahren 1974 und 1975.

Vergleicht man die Zahl der jährlich behandelten Tetanuspatienten, so ergibt sich ein absolutes Minimum im Jahre 1972, als nur 2 Fälle zu verzeichnen waren. Andererseits wurde 1972 aber am häufigsten die Abschußdiagnose „ nichtbestätigter Tetanusverdacht " gestellt (insgesamt siebenmal).

Es ist deshalb zu diskutieren, ob nicht zumindest einige dieser Patienten an einer besonders leicht verlaufenden Form des Tetanus erkrankten.

3.2. Aufgliederung des Krankengutes

3.2.1. Häufigkeit der Tetanuserkrankungen während der 12 Monate des Jahres

Abb. 2 (Seite 8) zeigt die Häufigkeit der Tetanuserkrankungen während der 12 Monate des Jahres (Beobachtungszeitraum: 8 Jahre).

Während im Monat Januar kein einziger Tetanusfall eingewiesen wurde, bestand ein deutlicher „ Sommergipfel " mit Höhepunkt in den Monaten Mai bis September. Rund zwei Drittel der hier untersuchten Tetanuserkrankungen wurden in diesen Monaten beobachtet.

3.2.2. Berufsstruktur

Von den verschiedenen Berufen sind die in der Landwirtschaft beschäftigten Personen naturgemäß am meisten gefährdet. Dem entsprechend war auch diese Berufsgruppe mit 35 Prozent der Fälle weitaus am stärksten vertreten

(siehe auch 10,58,69). Mit einer Tetanusschutzimpfung dieses Personenkreises könnte also bereits ein großer Teil der Tetanuserkrankungen verhindert werden. In den übrigen Fällen waren die verschiedensten Berufe vertreten; eine besondere Gefährdung einer weiteren bestimmten Berufsgruppe konnte nicht festgestellt werden.

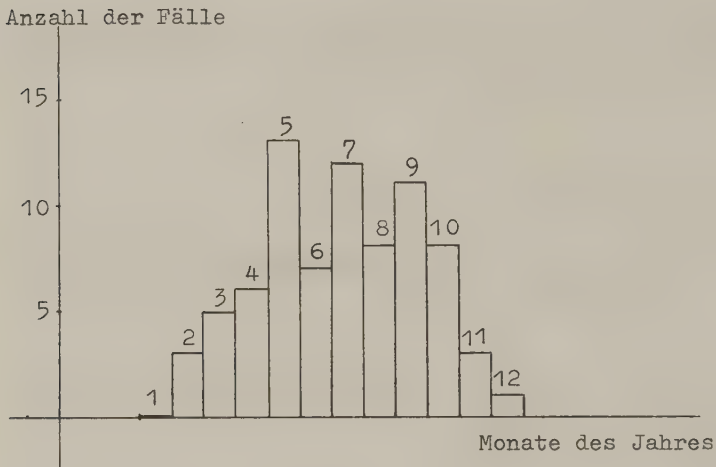


Abb. 2 : Häufigkeit der Tetanuserkrankungen während der 12 Monate des Jahres (Beobachtungszeitraum: 8 Jahre)

3.2.3. Altersstruktur und Schweregrade

Zur Beurteilung der Gesamtletalität sind die Verteilung der Pat. auf die 3 Schweregrade sowie die Altersverteilung von besonderer Wichtigkeit. Abb. 3 (Seite 9)

gibt eine Übersicht der Altersstruktur unseres Krankengutes (Beobachtungszeitraum: 1968-1975) im Vergleich mit der Altersverteilung der im Zeitraum 1956-1967 an unserer Klinik behandelten Tetanuspatienten. Dabei zeigt sich eine deutliche Verschiebung der Altersstruktur in die höheren Altersklassen. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren (47,72,73) gemacht und dürfte u.a. hauptsächlich durch die bessere Immunitätslage der jüngeren Bevölkerungsschichten (Mehrfachimpfungen, u.a. auch gegen Tetanus) bedingt sein (45).

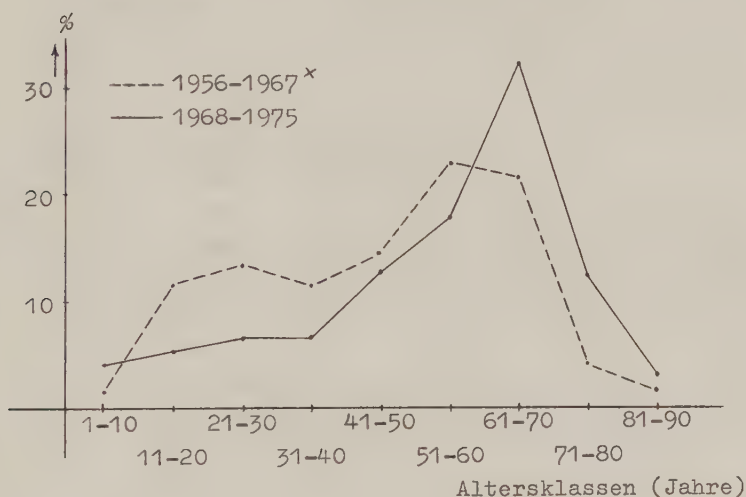


Abb. 3 : Prozentualer Anteil der einzelnen Altersklassen am Patientengut der Zeiträume 1956-1967 und 1968-1975

*Die entsprechenden Daten für den Zeitraum 1956-1967 sind der Veröffentlichung von R. MANZ, R.BEER (+) und U.BOLDT: Komplikationen und Todesursachen bei der Tetanusbehandlung (42), entnommen.

Bei einem Durchschnittsalter von 53,6 Jahren (8 - 83 Jahre) gehörten die meisten Patienten der Altersgruppe der 61-70 Jährigen an. Jeder zweite Patient hatte das 58. Lebensjahr überschritten.

Tab. 3 vermittelt einen Überblick über die Aufteilung des Patientengutes nach Schweregraden. Es ist ersichtlich, daß die meisten Patienten dem Schweregrad III angehörten (80,8 %), gefolgt vom Schweregrad II (14,1 %), während nur wenige Patienten an der leichten Form des Tetanus, d.h. dem Schweregrad I, erkrankten (5,1 %).

	Schweregrad			Gesamt
	I	II	III	
Anzahl der Patienten	4	11	63	78
Anteil der einzelnen Schweregrade in %	5,1	14,1	80,8	100
Durchschnittsalter (Jahre)	31,2	63,9	54,8	53,6

Tab. 3 : Schweregrad des Tetanusverlaufes

Vergleicht man diese Zahlen wiederum mit den entsprechenden Daten der im Zeitraum 1956 - 1967 an unserer Klinik behandelten Tetanuspatienten, so erkennt man, daß neben dem Alter der Patienten auch die Schwere der Krankheit zugenommen hat. Während der prozentuale Anteil von Schweregrad I und II an der Gesamtzahl der behandelten Fälle zurückgegangen ist, erhöhte sich der Anteil des Schweregrads III (siehe Abb. 4, Seite 11).

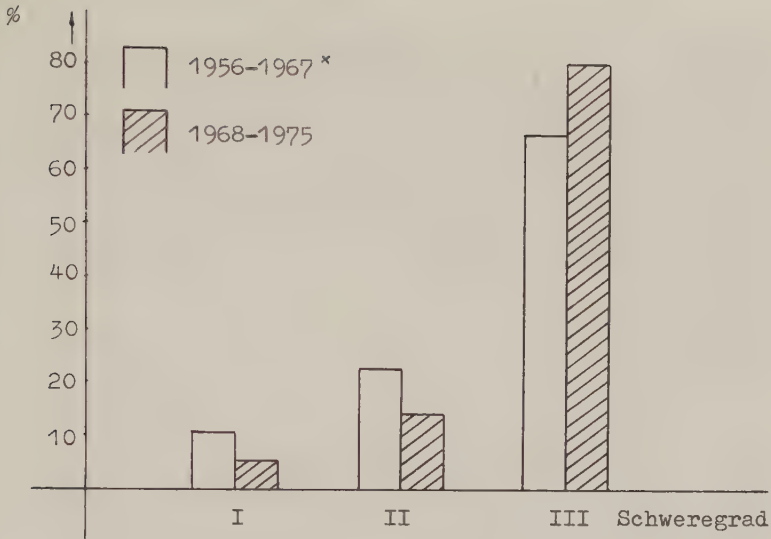


Abb. 4 : Prozentualer Anteil der einzelnen Schweregrade an der Gesamtzahl der behandelten Tetanusfälle

* Die entsprechenden Zahlen für den Zeitraum 1956-1967 sind der Veröffentlichung von R.MANZ, R.BEER (+) und U.BOLDT : „ Komplikationen u. Todesursachen bei der Tetanusbehandlung " (42) entnommen.

3.3. Inkubations- und Anlaufzeit

3.3.1. Die ersten Symptome des Tetanus

Nach den Angaben der Patienten wurden folgende Symptome als erste Krankheitszeichen bemerkt:

<u>Symptome</u>	<u>Häufigkeit</u>
Schluckbeschwerden	26
Trismus	21
Rückenschmerzen	12
Kieferschmerzen	6
Nackenschmerzen	6
Nackensteifigkeit	5
Halsschmerzen	3
Sprachschwierigkeiten	3
Beinschmerzen	3
" steife Beine "	2

Ferner wurde in einzelnen Fällen neben einer Schwäche der Kaumuskulatur, Verspannung der Mundmuskulatur, Heiserkeit, auch sog. unspezifische Prodromi wie z.B. Unwohlsein, allgemeine Mattigkeit, Übelkeit, unmotiviertes Schwitzen und Paraesthesien angegeben.

Die Einweisungsdiagnose lautete in den meisten Fällen Tetanusverdacht oder Tetanus. Nur bei 4 Patienten wurde zuerst ein

akutes Abdomen,
polyneuritisches Krankheitsbild,
Verdacht auf raumbeengenden Prozeß im Occipitalbereich
rheumatische Beschwerden
diagnostiziert.

3.3.2. Inkubations- und Anlaufzeit

Die Schwere der Erkrankung stand in direkter Relation zur Inkubationszeit, noch deutlicher aber zur Anlaufzeit. Unter der Anlaufzeit versteht man die Zeitspanne zwischen Beginn der ersten Krankheitssymptome und der

Vollausbildung der Krankheit. Je kürzer diese Zeitspanne war, umso schwerer war der Verlauf der Erkrankung und umso schlechter war die Prognose bezüglich des Überlebens. So war die durchschnittliche Anlaufzeit (arithmetischer Mittelwert) der an Tetanus verstorbenen Patienten mit 2,3 Tagen fast um die Hälfte kürzer als bei den geheilt entlassenen Patienten (4,2 Tage).

Die Inkubations- und Anlaufzeiten betrugen bei unseren 11 mittelschweren Fällen (d.h. Schweregrad II) durchschnittlich 14,0 Tage (Extremwerte: 8-26 Tage) und 6,3 Tage (2-11 Tage), bei den 63 schweren Fällen (Schweregrad III) 8,8 Tage (2-28 Tage) und 2,8 Tage (einige Std.-10 Tage). Eine Berechnung der entsprechenden Zeiten für den Schweregrad I war wegen der geringen Fallzahl (4 Patienten, davon bei einem Patienten keine Verletzung bekannt und demnach auch keine Inkubationszeit errechenbar) nicht sinnvoll.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Inkubations- und Anlaufzeit konnte nicht ermittelt werden.

3.3.3. Korrelation zwischen Anlaufzeit und Relaxationsdauer

Die Tetanuspatienten des Schweregrades III wurden definitionsgemäß relaxiert und kontrolliert maschinell beatmet. Wegen der prognostischen Bedeutung der Anlaufzeit wurde die Korrelation zwischen der Anlaufzeit und der Dauer der notwendigen Relaxierung (als Maß für die „kritische Phase des Tetanus“) untersucht. Krankheitsfälle in denen die Relaxierung wegen auftretender Komplikationen oder Tod des Patienten abgebrochen werden mußte, wurden dabei nicht berücks-

sichtigt, so daß der Berechnung eine Fallzahl von $n = 31$ zugrunde liegt.

Es errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von $K = -0,40$. Die Korrelation ist auf dem 5 % - Niveau statistisch signifikant, d.h. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ signifikant von 0 verschieden. Entsprechend dem negativen Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten war mit zunehmender Anlaufzeit eine Abnahme der Relaxierungsdauer festzustellen. Um dies auch graphisch zu veranschaulichen, ist in das Korrelationsdiagramm (Abb. 5) die Regressionsgerade für den Schluß von X (Anlaufzeit) auf Y (Dauer der Relaxierung) eingezeichnet.

Relaxierungs-
dauer (Tage)

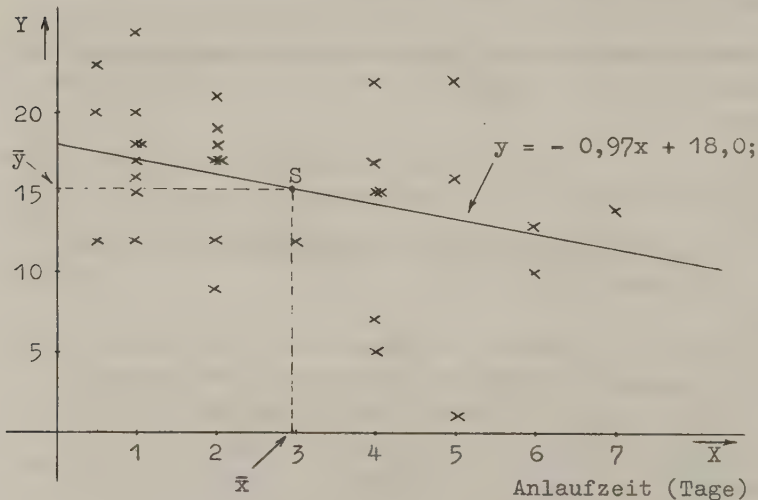


Abb. 5 : Korrelation zwischen Anlaufzeit u. Relaxierungsdauer (Diagramm u. Regressionsgerade)

Aus dem Korrelationsdiagramm (siehe Schwerpunkt S der Regressionsgeraden) ist eine durchschnittliche Relaxierungsdauer von 15,2 Tagen zu entnehmen. Setzt man die Relaxierungsdauer gleich der „kritischen Phase des Tetanus“, so ergibt sich damit eine lebensbedrohliche Krampfphase von durchschnittlich 2-3 Wochen.

3.4. Infektionsweg

3.4.1. Verletzungsart und Schweregrad

Am häufigsten (50 % der Fälle) lagen der Infektion sog. „banale“ Verletzungen zugrunde, d.h. Verletzungen, bei denen die Patienten keine Veranlassung sahen, zum Arzt zu gehen. Dabei handelte es sich vor allem um meist geringfügige Holzsplitterverletzungen (39,5 % der „banalen“ Verletzungen, siehe Tab. 4).

In 24 Fällen (32,0 %) entwickelte sich der Tetanus nach Verletzungen, welche die Patienten zum Arzt führten, während bei 9 Tetanuspatienten (12,0 %) keine Verletzung festzustellen war. Viermal wurde ein postoperativer Tetanus behandelt. Davon traten 2 Fälle nach einer Unterschenkelamputation, ein Fall nach der Entfernung einer Exostose (Hallux valgus) und einer nach der operativen Behandlung eines Bänderrisses auf.

Tab. 5 (Seite 16) zeigt eine Aufgliederung der Verletzungen in Verbindung mit den einzelnen Schweregraden. Auffallend ist dabei, daß von den 24 Fällen mit „schweren“ (d.h. behandlungsbedürftigen) Verletzungen zweiundzwanzig zum Schweregrad III führten. Ebenso verhielt es sich bei den Patienten mit iatrogener Infektion. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von MANZ et al. (42) gemacht.

<u>Art der Verletzung:</u>	<u>Anzahl (%):</u>
Holzsplitterverletzung	15 (22,7)
Rißverletzung	9 (13,6)
Schnittverletzung	8 (12,1)
Hautabschürfung	7 (10,6)
Platzwunde	6 (9,1)
Quetschung	5 (7,6)
Stichverletzung	3 (4,5)
iatrogen	4 (6,1)
sonstige	9 (13,6)

Tab. 4 : Aufgliederung der Verletzungen

Verletzungsart	Schweregrad			Gesamt
	I	II	III	
Bagatell-Verletzungen (unbehandelt)	2	8	28	38 (50,7 %)
behandlungsbedürftige Verletzungen	1	1	22	24 (32,0 %)
iatrogen	-	-	4	4 (5,3 %)
keine Verletzung be- kannt	1	1	7	9 (12,0 %)

Tab. 5 : Verletzungsart und Schweregrad

3.4.2. Eintrittspforte und Schweregrad

Tab. 6 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Eintrittspforten der Tetanusbazillen. Am häufigsten lag die Eintrittspforte im Bereich der unteren Extremität (40,0 %), gefolgt von der oberen Extremität (36,0 %). In 2,7 Prozent der Fälle kam es zu einer Tetanuserkrankung nach einer Infektion im Bereich des Kopfes, am Körperstamm war keine Eintrittspforte ermittelbar. Bei 8 Patienten (10,6 %) bestanden gleichzeitig Verletzungen mehrerer Körperregionen, die als mögliche Eintrittspforten denkbar waren, und ebenfalls bei 8 Patienten konnte überhaupt keine Eintrittspforte gefunden werden.

Ein Zusammenhang zwischen Eintrittspforte und Schweregrad konnte, wie zu erwarten war, nicht ermittelt werden (4,55). Ebenso war kein Zusammenhang zwischen Eintrittspforte und Inkubationszeit festzustellen.

Eintrittspforte	Schweregrad			Gesamt
	I	II	III	
Kopf	1	-	1	2 (2,7 %)
Stamm	-	-	-	-
obere Extremität	-	4	23	27 (36,0 %)
untere Extremität	2	5	23	30 (40,0 %)
mehrere mögliche Eintrittspforten	-	-	8	8 (10,6 %)
unbekannt	1	1	6	8 (10,6 %)

Tab. 6 : Eintrittspforte und Schweregrad

3.5. Therapeutische Maßnahmen

3.5.1. " Kausale " Therapie

Eine echte kausale Therapie des manifesten Tetanus gibt es nach wie vor nicht, d.h. es gibt zur Zeit keine Möglichkeit, bereits im ZNS fixiertes Tetanustoxin durch therapeutische Maßnahmen zu neutralisieren. Die nachfolgend beschriebenen Maßnahmen dienen lediglich dazu, eine weitere Toxinproduktion zu verhindern (Wundsanierung) bzw. noch im Blut befindliches Tetanustoxin zu neutralisieren (Immunotherapie).

3.5.1.1. Wundsanierung

In unserem Krankengut war bei 24 Patienten die infizierte Wunde chirurgisch revidiert worden (nach Ausbruch der Erkrankung !). Die Letalität dieser Patientengruppe lag bei 75 % gegenüber 52 % bei den Patienten ohne Wundexzision (siehe Tab. 7, Seite 19).

Ein statistisch signifikanter Einfluß der Wundexzision auf die Letalität des klinisch bereits manifesten Tetanus konnte also bei unserem Patientengut nicht nachgewiesen werden. Es ist aber problematisch, bei einer Erkrankung wie dem Wundstarrkrampf, bei dem sehr viele Faktoren auf den Krankheitsverlauf Einfluß nehmen, den Erfolg einer Therapiemaßnahme einzig nach der Letalität zu beurteilen. Zu viele andere Faktoren beeinflussen hier die Letalität und können so die eventuell vorhandene positive Wirkung einer Therapiemaßnahme " überdecken ".

Dies gilt nicht nur für die Wundsanierung, sondern allgemein für die meisten therapeutischen Bemühungen beim Tetanus.

	Wundexzision	Keine Wundexzision
geheilt	6	24
gestorben	18	26
Letalität (%)	75	52

Tab. 7 : Einfluß der Wundexzision auf die Letalität
des Tetanus

3.5.1.2. Impfstatus der Patienten

Keiner der Tetanuspatienten war zum Zeitpunkt der Verletzung vollständig gegen Tetanus immunisiert.

In 24 Fällen (32,0 %) suchten die Patienten noch am Tage ihrer Verletzung einen Arzt auf und erhielten folgende „Tetanusprophylaxe“:

- a. Bei 4 Patienten wurde eine Schnellimmunisierung durchgeführt. Die ersten Symptome des Tetanus traten hier am 4./ 8./ 9. und 10. Tag nach Beginn der Schnellimmunisierung ein, zu einem Zeitpunkt also, an dem noch kein schützender Antikörperspiegel aufgebaut war. Nach EHRENGUT (9), MAI (41) u.a. ist nämlich erst am 18. bis 20. Tag nach Beginn der Schnellimmunisierung bei nahezu 80 % der Impflinge ein schützender Antikörperspiegel nachweisbar, weshalb diese Form der Immunisierung nur den sog. Spättetanus verhindern kann.
- b. In 2 Fällen wurde, aufgrund falscher Angaben der Patienten bei der Erhebung der Impfanamnese, keine Immunisierung durchgeführt, da eine bereits bestehende Vollimmunisierung angenommen wurde.

In diesem Zusammenhang sei auf Untersuchungen an an der Gießener Chirurgischen Universitätspoliklinik hingewiesen, in denen mit Hilfe des Radioimmunassay (18) der Tetanus-Antitoxingehalt im Serum quantitativ bestimmt wurde. Dabei stellte sich heraus, daß mündliche Versicherungen über angebliche frühere „Tetanusimpfungen“ z.T. auch dann falsch waren, wenn sie von Personen mit gehobenem Bildungsniveau abgegeben wurden (71). Dies bedeutet für die Praxis: Ein Patient, der eine aktive Immunisierung gegen Tetanus nicht durch Vorlage eines Impfausweises nachweisen kann, gilt ungeachtet aller mündlichen Versicherungen als nicht immunisiert.

- c. Eine Patientin erhielt eine Simultanimpfung mit heterologem Pferdeserum. In der mit Colibakterien infizierten Wunde verblieb unentdeckt 10 Tage lang ein 8 cm langer Holzsplitter. Die ersten Krankheitssymptome traten bei dieser Patientin 8 Tage nach Verabreichung des heterologen Serums auf, zu einer Zeit also, als der Antikörperspiegel (tierisches Serum) infolge Proteolyse wieder unter die wirksame Schwelle gesunken war (1,41).
- d. Zweimal wurde aus unbekannten Gründen weder eine aktive noch eine passive Immunisierung durchgeführt, während 1 Patient die Simultanimpfung ausdrücklich ablehnte.
- e. In den restlichen 14 Fällen wurde zum Zeitpunkt der Verletzung nur jeweils 0,5 ml Tetanol verabreicht, obwohl diese Personen keine ausreichende Grundimmunisierung besaßen.

3.5.1.3. Immunotherapie

Der größte Teil der Patienten (68 %) suchte nicht zum Zeitpunkt der Verletzung, sondern erst nach Auftreten der ersten Tetanussymptome einen Arzt auf. Die aktive und passive Immunisierung erfolgte in diesen Fällen durchschnittlich 2,4 Tage nach Auftreten der ersten Symptome, also mindestens 3 Tage zu spät. Bekanntlich kann Tetanushyperimmunglobulin nur freies, aber nicht mehr bereits im ZNS fixiertes Tetanustoxin neutralisieren.

Die Gesamtdosis des verabreichten homologen Hyperimmunglobulins (nur in 2 Fällen wurde heterologes Pferdeserum in Gesamtdosen von 120.000 E und 50.000 E appliziert) variierte zwischen 250 E und 19.000 E, die Zahl der Einzeldosen zwischen eins und sieben. Im letzten Jahr des hier untersuchten Zeitraumes (1975) wurden Gesamtdosen von 12.000 E und 14.000 E je Fall, fraktioniert in Einzeldosen von 2.000 E/die, z.T. mit einer initialen Dosis von 4.000 E, verabreicht.

Eine sichere Antitoxinwirkung (Antitoxingabe nach Ausbruch des Tetanus) konnte nicht beobachtet werden. So war weder eine Senkung der Letalität noch eine Verringerung der Dauer der notwendigen Relaxierung (als Maß für die Dauer der generalisierten Krämpfe) festzustellen (siehe Tab. 8, Seite 22).

Ebenfalls konnte keine Abhängigkeit dieser Größen von der Höhe der Gesamtdosis oder der Art der Fraktionierung nachgewiesen werden. Jedoch ist auch hier wieder zu berücksichtigen, daß sehr viele andere Faktoren den Krankheitsverlauf beim Tetanus beeinflussen und somit eine eventuell vorhandene positive Wirkung des Antitoxins „ überdecken " können.

	kein Antitoxin	homologes Antitoxin
geheilt	8	19
gestorben	10	33
Letalität (%)	55,6	63,5
durchschnittl. Dauer der Relaxierung bei den geheilten Pat. (Tage)	15,3	16,4

Tab. 8 : Einfluß des homologen Tetanus-Hyperimmunglobulins auf Letalität u. Relaxierungsdauer (Applikation des Antitoxins nach Ausbruch der Erkrankung).

3.5.2. Symptomatische Therapie

3.5.2.1. Tetanusspezifische Therapiemaßnahmen

Während die bisher beschriebenen kausalen Behandlungsmaßnahmen unabhängig vom Verlauf der Erkrankung angewandt wurden, richtete sich die rein symptomatische Behandlung nach dem Schweregrad des Krankheitsbildes.

Beim leichten Tetanus genügten stets sedierende Medikamente, um die Reizschwelle für Muskelkrämpfe zu erhöhen und die schmerzhaften Muskelspannungen zu lösen. Dazu wurde vor allem Diazepam (Valium), Barbiturate (Nembutal), eine lytische Mischung (bestehend aus 100 mg Dolantin, 50 mg Atosil u. 0,3 mg Hydergin), Thalamonal (eine Kombination von Fentanyl u. Droperidol) und Phenothiazine (Atosil) verwendet. Um mögliche

toxische Nebenwirkungen und ev. später auftretende Entzugssymptome gering zu halten, wurden die verschiedenen Sedativa bei der Anwendung häufig gewechselt.

Bei Tetanuspatienten des Schweregrades II war zur Unterdrückung der Krampfanfälle eine verstärkte sedierende Therapie notwendig. Darüber hinaus mußten 90 % der Patienten dieser Gruppe wegen mangelhafter Expectoration (bzw. zur besseren Bronchialtoilette) tracheotomiert werden und 60 % wegen einer ungenügenden Spontanatmung bzw. zur Vermeidung von Atelektasen assistiert beatmet werden. Entsprechend dem hohen Durchschnittsalter (69,8 Jahre) bestand bei 83 % der assistiert beatmeten Patienten eine Einschränkung der Lungenfunktion, meist durch ein chronisches Lungenemphysem (sog. Altersemphysem).

Bei der schweren Form des Tetanus (Schweregrad III) wurden die Patienten sediert, relaxiert und kontrolliert maschinell beatmet. Die Dauerrelaxierung erfolgte in fast allen Fällen durch Imbretil (Hexacarbacholinbromid), während zur kurzzeitigen Relaxierung (z.B. für die Intubation) Lysthenon (Succinylcholin) verwendet wurde. Die auch während der Dauerrelaxierung durchgeführte Sedierung diente dazu, Muskelrelaxantien einzusparen und dem Patienten das Miterleben der Behandlung zu ersparen.

51 Patienten (81 %) dieser Gruppe wurden tracheotomiert und bei 12 Patienten (19 %) die prolongierte naso-tracheale Intubation durchgeführt. Seit 1973, als eine drohende Arrosionsblutung bei einer tracheotomierten Patientin dazu zwang, zur Langzeitintubation überzugehen und damit gute Erfolge erzielt wurden, kam nur noch dieses Verfahren zur Anwendung.

Die Tracheotomie war im Durchschnitt bereits 2,6 Tage nach der Einweisung erforderlich und nochmals durch-

schnittlich 1,5 Tage vergingen bis zum Beginn der künstlichen Beatmung.

Für die kontrollierte maschinelle Langzeitbeatmung der relaxierten Patienten wurden hauptsächlich (in 92 % der Fälle) volumengesteuerte Respiratoren vom Typ „ Engström " (Hersteller: LKB Medical AB/Schweden) und vom Typ „ Spiromat " (Hersteller: Dräger/Lübeck) verwendet. Volumengesteuert heißt, daß ein vorgegebenes Volumen unabhängig von den Widerständen und der Dehnbarkeit der Lunge appliziert wird. Funktionell zählen diese Respiratoren zu den sog. „ Increasing-force-Generatoren ", d.h. der Respirationsdruck steigt hier langsam an, ebenso der Flow. Der maximale Flow fällt dabei mit der maximalen Resistance zusammen.

Nur in einigen wenigen Fällen kamen kurzzeitig druckgesteuerte Respiratoren (sog. Constant-force-Generatoren, z.B. Benett-Respirator) zum Einsatz. Bekanntlich eignet sich diese Art von Respiratoren zwar sehr gut für die kurzzeitige Beatmung weitgehend lungengesunder Personen, wenn jedoch massive pulmonale Beeinträchtigungen wie z.B. ausgedehnte Pneumonien auftreten - was bei Tetanuserkrankten häufig der Fall ist, siehe Abschnitt: „ Komplikationen " - dann wird über kurz oder lang die Beatmung mit druckgesteuerten Respiratoren insuffizient (40).

Seit 1971 wurde vermehrt, ab 1974 ausschließlich die Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) durchgeführt. Diese Art der Beatmung bewirkt eine Dauerblähung der Lunge (= Erhöhung der funktionellen Residualkapazität). Durch die Drucksteigerung in den terminalen Lufträumen, besonders während der Expiration, wird dabei der Gefahr von Atelektasen mit „ airway-closure " (d.h. Verschuß der terminalen Lufträume) und daraus resultierendem intrapulmonalen veno-

arteriellen Rechts-Linksshunt vorgebeugt. Außerdem kommt es zu einer besseren Oxygenierung des Blutes, was wiederum geringere Sauerstoffkonzentrationen im Inspirationsgemisch erlaubt.

Die Beatmung wurde meist mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40 % ($\text{FiO}_2 = 0,4$) und einem PEEP von 10 cm H_2O begonnen. In vielen Fällen mußte jedoch wegen einer progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion (meist infolge ausgedehnter Bronchopneumonien) die inspiratorische Sauerstoffkonzentration erhöht werden, z.T. bis auf 100 % ($\text{FiO}_2 = 1$).

Die durchschnittliche Verweildauer der Trachealkanüle betrug bei den geheilt entlassenen Patienten 34 Tage bei einer durchschnittlichen Beatmungsdauer von 22 Tagen. Die Kanüle mußte maximal bis zu 72 Tagen belassen werden; die längste Beatmungszeit betrug 41 Tage. Bei den Verstorbenen betrugen Kanülenverweildauer und Beatmungszeit entsprechend der Eintrittszeit des Todes durchschnittlich 24 bzw. 20 Tage.

Vergleicht man diese Zahlen wieder mit den entsprechenden Daten des Beobachtungszeitraumes 1956 - 1967 (siehe Tab. 9, Seite 26), so fällt vor allem eine Verlängerung der durchschnittlichen Beatmungszeit bei den verstorbenen Patienten um 8 Tage auf.

Eine Korrelation zwischen der Dauer der kontrollierten maschinellen Beatmung und der Dauer des Abtrainierens vom Respirator konnte nicht errechnet werden. Als Dauer des Abtrainierens wurde der Zeitraum zwischen dem Tag der ersten (zeitweisen) Spontanatmung und dem Tag der ersten ganztägigen Spontanatmung definiert. Schon eher war ein Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und der Dauer des Abtrainierens fest-

zustellen, d.h. mit zunehmendem Alter der Patienten war eine längere Zeit des Abtrainierens erforderlich. Ein statistisch signifikanter Korrelationskoeffizient konnte jedoch wegen der geringen Fallzahl nicht errechnet werden. Entsprechende Untersuchungen müßten an einem größeren Krankengut durchgeführt werden, um statistisch gesicherte Aussagen zu erhalten.

	Beobachtungszeiträume			
	1956 - 1967 *		1968 - 1975	
	geheilt	gestorben	geheilt	gestorb.
mittlere Dauer der kontrolliert. masch. Beatmung (Tage)	21	12	22	20
mittlere Verweil- dauer der Tracheal- kanüle (Tage)	32	14	34	24

Tab. 9 : Durchschnittliche Beatmungsdauer und Verweildauer der Trachealkanüle

* Die entsprechenden Zahlen für den Zeitraum 1956 - 1967 sind der Veröffentlichung von R.MANZ, R.BEER (+) und U.BOLDT : „ Komplikationen und Todesursachen bei der Tetanusbehandlung " (42) entnommen.

3.5.2.2. Antibiotika - Therapie

Entsprechend der hohen Komplikationsrate durch bakterielle Infekte (vor allem Pneumonien) wurde der Fahndung nach pathogenen Keimen, deren Resistenztestung und der daraufhin durchgeführten Antibiotikatherapie größte Aufmerksamkeit geschenkt.

A. Bakteriologische Untersuchungen

In Tab. 10 (Seite 28) sind die bei 62 Tetanuspatienten am häufigsten nachgewiesenen Keime und das dabei untersuchte Material zusammengestellt. Wegen der großen Gefährdung der Patienten durch pulmonale Infekte wurden vor allem Trachealabstriche nach pathogenen Keimen untersucht. Außerdem kamen Gefäßkatheter, Blasenkathe-
ter, Katheterurin, Blutproben, Wundabstriche usw. zur bakteriologischen Untersuchung.

Es zeigte sich, daß vorwiegend gramnegative Keime - rund 80 % der Erreger kamen aus der Gruppe: Klebsiella-Enterobacter, Pseudomonas, Proteus und E. coli - zur bakteriellen Besiedlung beitrugen. Dies entspricht ungefähr dem auf Intensivstationen üblichen Prozentsatz, der z.B. von SPITZY (32) mit 90 % angegeben wird.

Am häufigsten wurden Keime der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe (87 % der Patienten) und Pseudomonas (bei 80 % der Patienten) nachgewiesen. Es handelt sich hier um primär freilebende, fakultativ anaerobe bzw. aerobe Bakterien, die - bei Vorhandensein von genügender Feuchtigkeit - nur geringe Nährbodenansprüche stellen, innerhalb einer relativ weiten Temperaturspanne zu existieren vermögen und (nach entsprechender Kolonisierung) endogene Infektionen jeglicher Art hervorrufen können (16,74).

Keime	Häufigkeit absolut (%)	Trachealabstrich	Katheter - Urin	Venenkatheter	Wundabstrich	Rachenabstrich	Blut	Blasenkatheter	Pleuraerguß	Sputum
Klebsiella - Enterobacter	54 ^x (87,1)	47	3	1	1	-	3	-	-	1
Pseudomonas aeruginosa	50 ^x (80,6)	46	1	-	2	2	1	-	-	-
Proteus mirabilis	30 (48,4)	26	2	1	-	-	-	-	1	-
Proteus morganii	7 (11,3)	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Proteus vulgaris	2 (3,2)	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Providencia	21 ^x (33,9)	15	5	1	-	1	-	-	-	-
E. coli	28 (45,2)	18	5	1	3	-	-	1	-	-
Enterokokken	25 (40,3)	20	1	1	2	-	-	1	-	-
Paracolo- bactrum	18 (28,9)	15	-	1	2	-	-	-	-	-
nicht defi- nierbare gram- neg. Stäbchen	8 (12,9)	7	-	1	-	-	-	-	-	-

Tab. 10 : Aufgliederung der am häufigsten nachgewie-
senen Keime

× Wurde bei einem Pat. eine Keimart auf mehr.
Proben gefunden, so erscheint er in der Auf-
stellung der Proben entspr. mehrmals, in
der absoluten Häufigkeit aber nur einmal.

Außer den in Tabelle 10 (Seite 28) aufgeführten Keimen wurde in einigen wenigen Fällen noch gefunden: Citrobacter, Serratia Spezies, Alcaligenes faecalis, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Pneumokokken sowie hämolysierende u. vergrünende Streptokokken.

Abb. 6 zeigt die prozentuale kumulierte Häufigkeit der im Trachealabstrich am häufigsten nachgewiesenen Keime in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Patienten. Daraus ist ersichtlich, daß es mit zunehmender Aufenthaltsdauer zu einer prozentual höheren Keimbesiedlung kommt.

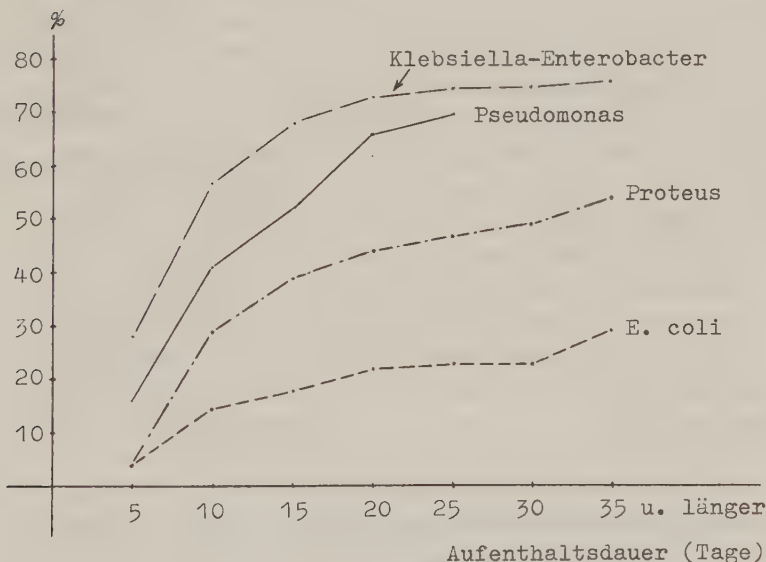


Abb. 6 : Relative (prozentuale) kumulierte Häufigkeit im Trachealabstrich nachgewiesener Keime in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Pat.

Zur Absicherung der Diagnose bzw. zur Ermittlung der Eintrittspforte wurde in 9 Fällen Wundabstrichmaterial und in 2 Fällen Holzsplitter nach Cl. tetani untersucht. Während die Befunde beim Wundmaterial alle negativ waren (sowohl kulturell wie im Tierversuch), gelang auf beiden Holzsplittern der Nachweis von Tetanusbazillen.

Ein negatives bakteriologisches Ergebnis schließt also keinesfalls einen Tetanus aus (43,63).

B. Antibiotikatherapie

Die Voraussetzung für den Einsatz von Antibiotika bildete die bakteriologische Diagnose, d.h. es wurde eine gezielte Antibiotikatherapie aufgrund des Erregernachweises (Art und Anzahl der Keime) und der Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen, z.B. bei vitaler Indikation, oder wenn das klinische Bild für einen bakteriellen Infekt sprach und keine Zeit bis zum Eintreffen der bakteriologischen Befunde verloren gehen durfte, wurden ohne vorhergehende bakt. Untersuchung Antibiotika eingesetzt. Die genaue Keimtestung wurde dann aber immer sofort nachgeholt. Erschwerend wirkte sich aus, daß vor allem bei Infektionen der Luftwege bakteriologische Untersuchungen oft nur zu unsicheren Ergebnissen führten, oder daß gramnegative Erreger auch bei nachgewiesener guter Empfindlichkeit oft nicht optimal ansprachen (14).

Entsprechend den Ergebnissen der Keimtestung (eine Auswertung von 520 Antibiotogrammen zeigt Tab. 11, Seite 31) wurde hauptsächlich Ampicillin, Oxacillin, Carbenicillin, Gentamycin (bzw. Tobramycin) und Cephalosporine zur Bekämpfung der bakteriellen Infekte eingesetzt.

	Tetracycline	Chloramphenicol	Cephalosporine	Ampicillin	Carbenicillin	Polymyxin B/Colistin	Gentamycin	Nalidixinsäure	Neomycin	Streptomycin	Nicene
Klebsiella - Enterobacter	-	-	+/-	-	-	+	++	+	+/-	-	++
Pseudomonas aeruginosa	+/-	-	--	--	+	++	++		+	+/-	+/-
Proteus mirabilis	--	-	-	-	-	--	++	++	-	-	++
Proteus morganii	-	-	--	-	-	-	+		++	+	++
Proteus vulgaris	+	+	--	--	+	--	++				
Providencia	--	-	--	--	+	--	+	++	-		+
E. coli	+/-	—————→					++	++	++	+	++
Enterokokken	-	-	-	+	+	-	++		+	--	++
Paracolo- bactrum	+	-	-	-	+/-	+	++		+	--	++
nicht defi- nierbare gram- neg. Stäbchen	+/-	-	-	+/-	+	+	++		+	-	

++ = Erreger sehr empfindlich gegen Antibiotikum
 + = " überwiegend empfindlich gegen Antibiotikum
 +/- = " teils empfindlich / teils resistent " "
 - = " überwiegend resistent gegen Antibiotikum
 -- = " resistent gegen Antibiotikum

Tab. 11 : Ergebnisse der Resistenztestung

Die Kombination und Dosierung der Antibiotika richtete sich u.a. nach den aktuellen Serumkreatinin- und Harnstoffwerten, da bei eingeschränkter Nierenfunktion die Elimination vorwiegend renal auszuscheidender Antibiotika verlangsamt und deshalb die Verweildauer (Halbwertszeit) im Organismus verlängert ist, so daß durch Kumulierung toxische Konzentrationen entstehen könnten (31,34,35).

3.5.2.3. Ernährung u. Wasser-/Elektrolythaushalt

Die Beherrschung metabolischer Entgleisungen beim schweren Tetanus ist für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung (3).

Einen wichtigen Punkt der symptomatischen Therapie stellte deshalb die Ernährung sowie die Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes dar.

Wegen der extremen Katabolie beim Tetanus war eine erhöhte Kalorienzufuhr bis zu max. 4900Kcal./die erforderlich. Die Zufuhr erfolgte sowohl parenteral als auch über eine bereits frühzeitig gelegte Magensonde. Letztere diente auch dazu, überschüssigen Magensaft abzusaugen, oder durch Beigabe von Antacida (Phosphalugel, Gelusil) zur Sondenkost einer Hyperacidität, und damit der Gefahr von Stressulcera vorzubeugen. Außerdem wurden bei Hyperacidität anticholinerge Substanzen (Pathilon) verabreicht.

Die parenterale Ernährung erfolgte hauptsächlich in Form von Kohlenhydrat- und Aminosäurelösungen. Die Kohlenhydrate wurden als 5 - 50 %-ige Glucose-, Fructose-, Xylit- und Sorbitlösungen zugeführt, wobei in letzter Zeit hauptsächlich hochprozentige Glucoselösungen, zur besseren Utilisation zugleich mit Insulin, infundiert wurden. Die Aminosäurelösungen

waren in ihrer Zusammensetzung danach ausgerichtet, einer negativen Stickstoffbilanz vorzubeugen. Zur enteralen Ernährung über die Magensonde wurde eine, nach eigenem Rezept auf der Station hergestellte Sondenkost, in jeweils kleinen Portionen verabreicht. Bedingt durch den starken Eiweißkatabolismus und dadurch verursachtem Abfall der Serumproteine, vor allem des Albumins, war zur Aufrechterhaltung des kolloid-osmotischen Drucks des Plasmas (sowie der Transportfunktion des Albumins) die Infusion von 20 %-igen Humalbuminlösungen erforderlich. Die Eiweißsubstitution durch Transfusion von Blutplasma wurde wegen der großen Hepatitisgefahr nicht durchgeführt.

Einen breiten Raum in den therapeutischen Bemühungen nahm auch die tägliche Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes ein. Dies geschah vor allem durch die tägliche Destimmung der Flüssigkeitsbilanz (genaue Registrierung der Ein- und Ausfuhr) sowie durch Messung der Elektrolytkonzentrationen in Serum und Harn. Alle Werte wurden in Bilanzblätter eingetragen und stellten die Grundlage für den täglich neu zu überprüfenden und festzulegenden Infusions- und Ernährungsplan dar.

3.5.2.4. Thromboseprophylaxe

Tetanuspatienten unterliegen, bedingt durch die lange Liegezeit, Dauerrelaxierung und venöser und arterieller Katheter, einer erhöhten Thrombosegefahr. Neben einer mehrmaligen täglichen Gymnastik und Massage wurde deshalb, unter täglicher Kontrolle des Gerinnungsstatus, in 42,3 % der Fälle eine Heparinisierung durchgeführt. Bei 9 Patienten (= 30 % der heparinisierten Patienten) zwangen jedoch dabei auftretende

Blutungen zu einem vorzeitigen Abbruch.

3.5.2.5. Hypothermie - Therapie

Die bei 92 % der Patienten während der Behandlung aufgetretenen Hyperthermien, waren zum großen Teil mit bestehenden Infekten in Einklang zu bringen, jedoch wird auch eine für den Tetanus typische Temperaturerhöhung (zentrale Hyperthermie) diskutiert, deren Genese allerdings noch nicht ganz klar ist.

Um eine Senkung des Stoffwechsels und damit auch einen geringeren Sauerstoffverbrauch zu erzielen, wurde in 72 % der Fälle durch physikalische Maßnahmen (feuchte Tücher, Eisbeutel, Ventilator, gekühlte Perfusionslösungen) oder auch medikamentös (Novalgin, Pyramidon) versucht, die Hyperthermien zu bekämpfen bzw. bei schweren Krankheitsbildern eine Hypothermie, z.T. bis auf 33°C, einzustellen.

Weitere therapeutische Maßnahmen, wie etwa die Behandlg. der aufgetretenen Komplikationen werden im Abschnitt: „ Komplikationen “ beschrieben.

3.6. Durchschnittliche Behandlungszeiten

Die durchschnittliche Behandlungszeit der Überlebenden betrug beim Schweregrad I 11,8 Tage, beim Schweregrad II 30,0 Tage und beim Schweregrad III 47,0 Tage.

Die Patienten des Schweregrades II verstarben nach durchschnittlich 6,2 Tagen, die des Schweregrades III nach durchschnittlich 25,7 Tagen.

Vergleicht man diese Zahlen wiederum mit den entsprechenden Daten aus dem Zeitraum 1956 - 1967 (siehe

Tab. 12, Seite 35), so fällt eine um 8 Tage längere durchschnittliche Behandlungszeit bei den überlebenden Patienten des Schweregrades II und eine um durchschnittlich 8,7 Tage längere Behandlungszeit bei den verstorbenen Patienten des Schweregrades III auf. Während ersteres durch das höhere Durchschnittsalter unserer Schweregrad-II-Patienten bedingt sein dürfte, ist die längere Behandlungszeit der verstorbenen Schweregrad-III-Patienten vor allem auf die Ergebnisse der Jahre 1968 und 1969 (siehe Tab. 13, Seite 36) zurückzuführen, als viele Patienten nach einer Behandlungszeit von rund 40 Tagen (zu einer Zeit als der eigentliche Tetanus bereits vorüber war) an Sekundärkomplikationen verstarben.

		durchschnittliche Behandlungszeit (Tage)	
		1956-1967 *	1968-1975
der Überlebenden	I	12	11,8
	II	22	30,0
	III	48	47,0
der Verstorbenen	I	-	-
	II	8	6,2
	III	17	25,7

Tab. 12 : Durchschnittliche Behandlungszeiten der verschiedenen Schweregrade.

* Die entsprechenden Zahlen für den Zeitraum 1956-1967 sind der Veröffentlichung v. R.MANZ, R.BEER (+) und U.BOLDT: „ Komplikationen und Todesursachen bei der Tetanusbehandlung " (42) entnommen.

durchschnittliche Behandlungszeiten (Tage)

	der Überlebenden			der Verstorbenen		
	I	II	III	I	II	III
1968	6,0 ^x	31,3	37,7	-	6,0 ^x	42,4
1969	-	-	66,2	-	-	39,6
1970	-	25,0 ^x	-	-	6,0	21,1
1971	13,0	31,0 ^x	-	-	6,5	10,8
1972	-	-	64,0 ^x	-	-	15,0 ^x
1973	-	-	39,0	-	-	6,2
1974	16,0 ^x	-	30,0 ^x	-	-	22,0
1975	12,0 ^x	-	53,7	-	-	-

^x nur 1 Patient

Tab. 13 : Durchschnittliche Behandlungszeiten der verschiedenen Schweregrade in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes

3.7. Enzymaktivitäten

Während der Behandlung kam es bei 46 Patienten (= 69 % der auswertbaren Fälle) zu einem zeitweisen Enzymaktivitätsanstieg der SGPT (Serumglutamatpyruvattransaminase), SGOT (Serumglutamatoxalacetattransaminase) oder der alkalischen Phosphatase (aPh), siehe auch (51,64). Um den zeitlichen Verlauf der gemessenen Enzymaktivitäten besser beurteilen zu können, wurde, in Anlehnung an eine Veröffentlichung von PICHLMAYR, PETERMANN und

MANZ (51), die Behandlungsdauer in 6 Zeiträume eingeteilt:

Stadium:

- I. Beginn der Erkrankung, die Patienten sind sediert, die Spontanatmung ist noch ausreichend.
- II. Die Pat. sind sediert, relaxiert u. werden maschinell beatmet (= 1. Woche der künstlichen Beatmung).
- III. Zweite Woche der kontrollierten künstlichen Beatmung unter Sedierung u. Muskelrelaxation.
- IV. Dritte Woche (und länger) der kontrollierten künstlichen Beatmung.
- V. Die Hauptphase der Erkrankung ist vorüber, die Patienten werden nur noch leicht sediert und über die assistierte Beatmung der Spontanatmung zugeführt.
- VI. Ende der Erkrankung, die Spontanatmung ist wieder ausreichend, die Patienten stehen kurz vor der Klinikentlassung.

Die beobachteten Enzymaktivitätserhöhungen der SGPT u. SGOT (siehe Abb. 7, Seite 38) sowie der aPh (siehe Abb. 8, Seite 38) werden von uns hauptsächlich als Folge der Belastung der Leber durch hepatotoxische Medikamente (eventuell auch durch kurzzeitige hypoxische Zustände) und als Ausdruck eines cholestatischen Zustandes bei Leberstauung gewertet (51).

Als Ursache der Leberstauung werden u.a. auch hämodynamische Nebenwirkungen der künstlichen Beatmung (insbesondere bei Beatmung mit PEEP) diskutiert.

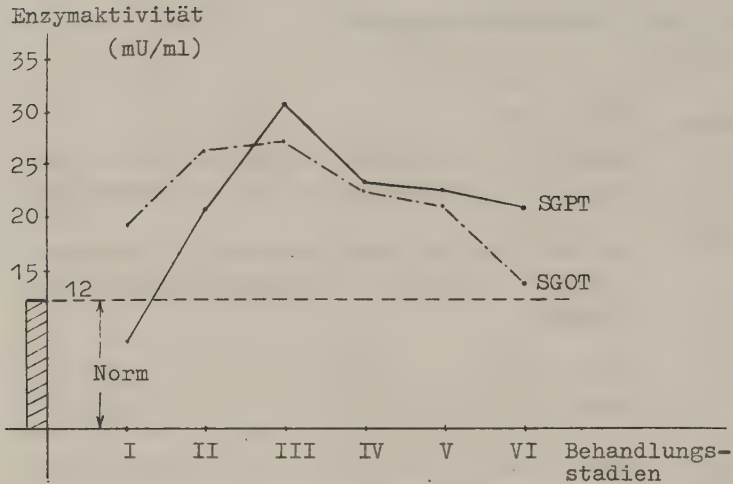


Abb. 7 : Veränderungen der Enzymaktivitäten von SGPT u. SGOT während der Tetanusbehandlung (arithmetische Mittelwerte)

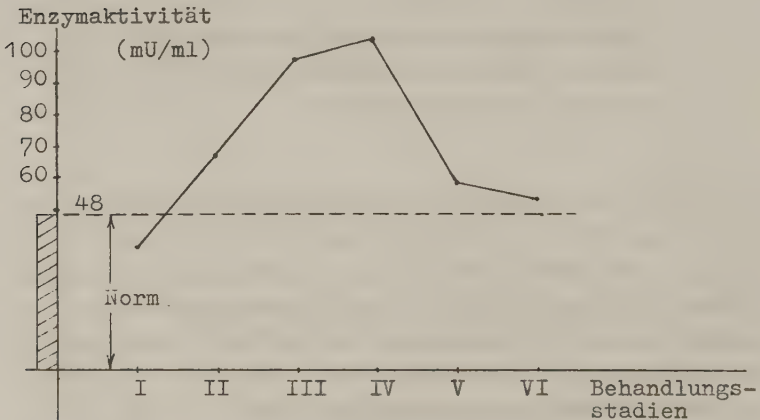


Abb. 8 : Veränderung der Enzymaktivität der aPh im Serum während der Tetanusbehandlung (arithm. Mittelwerte)

Für diese Begründung der beobachteten Enzymaktivitäts-erhöhungen spricht auch deren zeitlicher Verlauf. Der Gipfel des Aktivitätsanstiegs der SGOT und SGPT lag in der 2. Woche der künstlichen Beatmung, zu einer Zeit also, in welcher der Tetanus etwa seinen Höhepunkt erreicht hatte und demnach auch der größte Verbrauch an Medikamenten zu registrieren war. Die Entgiftung und der Abbau dieser Medikamente, insbesondere der Sedativa, stellen für die Leber eine erhebliche Belastung dar (52).

Die Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase stieg dagegen mit länger dauernder künstlicher Beatmung an, um dann nach Beendigung der Beatmung auf annähernd normale Werte abzufallen.

3.8. Komplikationen

3.8.1. Aufstellung der Komplikationen

<u>Komplikationen</u>	<u>Zahl der Fälle (%)</u>	
Herz und Kreislauf:		
a. Blutdruckschwankungen	45	(61,6)
b. Herzrhythmusstörungen	28	(38,8)
c. Asystolie	15	(20,5)
d. Kammerflimmern	3	(4,1)
Lunge:		
a. Pneumonie	37	(50,6)
b. Pleuraerguß	6	(8,2)
c. Pneumothorax	3	(4,1)
Trachea:		
a. Blutung	9	(12,3)
b. Stenosen	4	(5,4)

<u>Komplikationen</u>	<u>Zahl der Fälle (%)</u>	
c. oesophagotracheale Fistel	3	(4,1)
d. Arrosionsblutung aus dem Truncus brachiocephalicus	4	(5,4)
Magen-Darm-Trakt:		
a. Magenblutung	7	(9,6)
b. Darmblutung	2	(2,7)
c. Perforation (Ulcus)	3	(4,1)
d. paralytischer Ileus	8	(11,0)
Urogenitaltrakt:		
a. Oligo-, Anurie	25	(34,2)
b. Harnwegsinfekt. (sign. Bakteriurie)	18	(24,6)
c. Harnblasenblutung	3	(4,1)
d. Epididymitis	2	(2,7)
Hepatopathien: (Hepatitis, Ikterus, Leberinsuffizienz)	7	(9,6)
Hyperglycämie:	37	(50,6)
Sepsis:	10	(13,7)
Thrombophlebitis (Zustand nach Venen-Katheter)	10	(13,7)
allergisches Exanthem	15	(20,5)
Decubitus	12	(16,4)
Fibularisparese	3	(4,1)
Otitis media	3	(4,1)
Parotitis	2	(2,7)

Tab. 14 : Aufstellung der Komplikationen
(73 statistisch auswertbare Fälle)

3.8.2. Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems

Wie aus Tab. 14 hervorgeht, standen die Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems im Vordergrund. Klinisch manifestierten sie sich als ausgeprägte Blutdruckschwankungen (z.B. als labile Hypertonie, z.T. im Wechsel mit hypotonen Phasen), Herzrhythmusstörungen wie Arrhythmien, Blockbildungen, Erregungsrückbildungsstörungen, oder als Herzfrequenzänderungen (Tachy-, Bradycardien).

Die ausgeprägten Blutdruckschwankungen waren meist (80 %) durch sog. „sympathische Krisen“ bedingt, zum Teil aber auch die Folge einer insuffizienten künstlichen Beatmung (bei bestehenden schwersten Pneumonien) mit gleichzeitiger Tachycardie und in einigen Fällen Ausdruck primärer Herz-Kreislauf-Schäden.

Bei den Herzrhythmusstörungen waren 11 Fälle (38 %) auf sympathische Krisen zurückzuführen, bei 9 Patienten (32 %) bestand zu dieser Zeit eine Hypokaliämie, während die restlichen 8 Fälle (30 %) durch die medikamentöse Therapie (Überdigitalisierung, abnorme Reaktion auf Imbretil, usw.) verursacht wurden, bzw. bereits vor der Tetanuserkrankung entsprechende Beschwerden bestanden. Die Veränderungen des Herzrhythmus und der Herzfrequenz traten meist gleichzeitig mit Blutdruckveränderungen auf und wurden z.T. durch Manipulationen am Patienten, wie Umlagerung, tracheo-bronchiales Absaugen o.ä. ausgelöst (8).

Bei 18 Patienten (23 %) konnte ein, während der Behandlung plötzlich aufgetretener Kreislaufstillstand (15 mal infolge einer Asystolie, 3 mal durch Kammerflimmern), durch Reanimationsmaßnahmen behoben werden. Bei 5 dieser Patienten trat die Asystolie wäh-

rend des tracheobronchialen Absaugens auf. Pathogenetisch dürfte hier eine Auslösung bzw. Verstärkung sympathischer Krisen oder ein kurzzeitiger hypoxischer Zustand das auslösende Moment gewesen sein. Ferner müssen reflektorische Einflüsse durch Reizung des N. vagus in der Larynx- und Trachealwand (durch das tracheobronchiale Absaugen), sowie eine akute Volumenbelastung des Herzens durch Wegfall des positiven intrathorakalen Mitteldruckes und Zunahme des venösen Rückflusses zum Herzen, diskutiert werden (22). Hypoxische Phasen während des Absaugens wurden durch kurzzeitige Hyperventilation mit reinem Sauerstoff vor dem Absaugen sowie Begrenzung des einzelnen Absaugvorganges auf maximal 20 sec. nach Möglichkeit vermieden (8).

Ein weiterer Teil der Herzstillstände war auf eine insuffiziente künstliche Beatmung bei bestehenden schwersten Pneumonien und dadurch bedingter Hypoxie zurückzuführen. Daneben wurde bei einem Patienten eine Asystolie als abnorme Reaktion auf Imbretil beobachtet, in einem anderen Fall kam es nach Muskelrelaxierung mit Lysthenon zum Kammerflimmern.

Sympathische Krisen:

Bei 39 Patienten (= 65 % der Fälle mit Schweregrad III) traten während des Krankheitsverlaufes sog. „sympathische Krisen“ auf, die mit Abklingen des Tetanus dann auch wieder verschwanden. Sie äußerten sich hauptsächlich in Form von kardiovaskulären Störungen, traten durchschnittlich 4 Tage nach Beginn der generalisierten Krämpfe zum ersten Male auf und dauerten bei den überlebenden Patienten durchschnittlich 16 Tage lang.

Im Einzelnen wurden folgende Veränderungen, die auf eine Störung des sympathischen Nervensystems zurückzuführen waren, beobachtet:

- a. labile (fluktuierende) Hypertonie (RR systolisch über 200 mm Hg), z.T. im Wechsel mit hypotonen Phasen: 36 Fälle (92 % der sympathischen Krisen)
- b. Tachycardie, z.T. übergehend in Bradycardie: 25 Fälle (64 %)
- c. Herzrhythmusstörungen: 11 Fälle (28 %)

Ferner eine Neigung zur Kreislaufzentralisation (d.h. periphere Vasokonstriktion) mit cyanotischen, kalten Extremitäten, sowie profuses Schwitzen.

Dabei war eine starke zeitliche Fluktation dieser Symptome charakteristisch (siehe auch 6,25,26,27). Die sympathischen Krisen wurden typischerweise durch exogene Reize, wie Lagewechsel des Patienten, tracheo-bronchiales Absaugen, Berührung usw. ausgelöst bzw. verstärkt.

Bei 2 Patienten wurden während der symp. Krisen die Abbauprodukte der Katecholamine (3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure = Vanillin-Mandelsäure) im Urin bestimmt. Dabei ergaben sich Werte von maximal 7,2 mg/24 Std. u. 17,1 mg/24 Std. (Normalwert: 2-5 mg/24 Std.). Der Wert von 7,2 mg/24 Std. wurde dabei zu einem Zeitpunkt bestimmt, als die symp. Krisen bereits im Abklingen waren.

Erhöhte Katecholaminspiegel (bzw. deren Abbauprodukte) wurden auch von vielen anderen Autoren (6,25,26,28,39, 66) gefunden, wobei differenzierende Untersuchungen der Metaboliten (KEILTY et al., 26) ergaben, daß es sich hauptsächlich um Noradrenalin handelte.

Therapeutisch wurde den symp. Krisen meist mit einer peripheren Alpha-Blockade (64 % der Pat. mit symp. Krisen) und/oder Beta-Blockade (28 %) begegnet und dabei gute Erfolge erzielt. Bei Kreislaufsymptomen mit hohem peripheren Widerstand (periphere Vasokonstriktion) hat sich zur zentralen Sedierung und milden peripheren Alpha-Blockade besonders das Dehydrobenzperidol bewährt, während symp. Krisen mit Tachycardien (Herzfrequenz $>120/\text{min}$) auf Propanolol oder Practolol gut ansprachen. In vielen Fällen war eine gleichzeitige Alpha- und Beta-Blockade erforderlich. Außerdem wurden wegen der großen Belastung des Herzens während des Krankheitsverlaufes (u.a. durch die symp. Krisen) und infolge des hohen Alters der meisten Pat. fast alle Tetanuspatienten digitalisiert.

3.8.3. Komplikationen der Atmungsorgane

Nach den Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems folgten in der Häufigkeit an zweiter Stelle die Komplikationen der Lunge (siehe Tab 14, Seite 39). Im Vordergrund standen dabei z.T. schwerste Bronchopneumonien (50,6 % der Fälle), welche auch die häufigste Todesursache darstellten (siehe auch 20,24,29,42,63, 73). Diese hohe pulmonale Komplikationsrate ist auf den großen Prozentsatz an tracheotomierten, relaxierten und beatmeten Patienten, auf die lange Beatmungs- und Liegezeit, sowie auf das hohe Durchschnittsalter der Tetanuspatienten zurückzuführen. Eine Senkung der pulmonalen Komplikationsrate könnte die Letalität des Tetanus ganz entscheidend verringern.

Schwere Komplikationen von seiten der Trachea, wie oesophagotracheale Fisteln (4,1 %) oder schwere

Arrosionsblutungen aus nahegelegenen großen Arterien (5,4 %) waren glücklicherweise seltener, die Prognose meist infaust.

Trachealstenosen, welche eine langwierige HNO-ärztliche Nachbehandlung erforderten, wurden bei 4 tracheotomierten Patienten (= 20 % der überlebenden tracheotomierten Pat.) nach der Dekanülierung beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Stenosen der Luftwege nach maschineller Beatmung (und Tracheotomie/Langzeitintubation) ihr endgültiges Ausmaß oft erst 1 Jahr nach der Beatmung erkennen lassen (56).

3.8.4. Komplikationen des Magen-Darm-Traktes

Schwere Komplikationen des Magen-Darm-Traktes wurden relativ selten beobachtet. Insgesamt boten 9 Patienten (12,3 %) Symptome einer Magen-Darm-Blutung, in 3 Fällen kam es zu einer Ulcusperforation und achtmal (11 %) trat ein Ileus auf.

Das relativ häufige Auftreten eines Ileus bei Tetanuspatienten (38) dürfte durch den oft zu beobachtenden enormen Kaliumverlust, der trotz Infusion entsprechender Elektrolytlösungen nicht immer sofort vollständig ausgeglichen werden konnte, und dadurch bedingter hypokaliämischer Lähmung, zu erklären sein (17,36,57,60).

Um Stressulcera zu vermeiden, wurden bereits frühzeitig Magensaftanalysen durchgeführt und bei Hyperacidität anticholinerge Substanzen (Pathilon) verabreicht bzw. der über eine weiche Magensonde zugeführten Sondenkost Antacida (Gelusil, Phosphalugel) beigegeben.

3.8.5. Komplikationen des Urogenitaltraktes

a. kreislaufbedingte Nierenkomplikationen:

Auffallend war die große Zahl kreislaufbedingter Nierenkomplikationen. Bei 25 Patienten (34,2 %) kam es während der Behandlung zu einer Oligo-/Anurie (das praefinale Nierenversagen infolge Kreislaufversagen nicht mitgerechnet), wobei im Einzelnen folgende Ursachen zugrunde lagen bzw. vermutet wurden:

	Fälle:
Herzstillstand	5
länger bestehender Blutdruckabfall	7
Kreislaufzentralisation während sympathischer Krise (renale Vaskonstriktion)	5
Schockniere nach Transfusionszwischenfall	1
hämorrhagischer Schock infolge Verletzung	1
septischer Schock, sept. Abszedierung	6

Dementsprechend zeigten bei der Sektion 62 % der verstorbenen Patienten (siehe Tab. 19, Seite 55) das Bild einer Schockniere und 10 % eine trübe Schwellung der Nieren.

Um den Harnfluß aufrecht zuerhalten bzw. wieder in Gang zu setzen, wurden Diuretika (Saluretika, osmotisch wirksame Diuretika) verabreicht. Der dabei auftretende Kaliumverlust wurde, neben der Infusion entsprechender Elektrolytlösungen, durch Gaben von Aldosteronantagonisten (Aldactone) abgefangen.

Der Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut machte bei 8 Patienten die Durchführung einer Peritonealdialyse erforderlich, 1 Patient wurde hämodialysiert.

b. bakterielle Infekte:

Bei den meisten Patienten mußte wegen auftretender Miktionsbeschwerden bereits frühzeitig ein Blasenverweilkatheter gelegt werden. Die bakteriologische Untersuchung des „Katheter - Urins“ ergab bei 18 Pat. (24,6 %) eine signifikante Bakteriurie (d.h. Keimzahl $> 10^5$ /ml), zum großen Teil sicherlich durch den Dauerkatheter bedingt. Über den Dauerkatheter wurden täglich Antibiotika (Cystomyacine) installiert, so daß aufsteigende Infektionen von seiten des Blasen-katheters äußerst selten waren.

3.8.6. Transitorischer Diabetes mellitus

Bei 37 Patienten (= 50,6 % der statistisch auswertbaren Fälle) wurden während der Tetanuserkrankung an mehreren Tagen Blutzuckerwerte über 200 mg% gemessen (siehe auch 12,30,37,42,44). Davon gehörten 3 Patienten dem Schweregrad II an, die restlichen Fälle alle dem Schweregrad III.

Die Hyperglycämien traten durchschnittlich am 5. Tag nach der stationären Aufnahme erstmals auf und bestanden durchschnittlich 16 Tage lang; sie waren alle transitorisch, d.h. zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten wieder verschwunden. Eine graphische Übersicht der maximal gemessenen Blutzuckerwerte zeigt Abb. 9, (Seite 48).

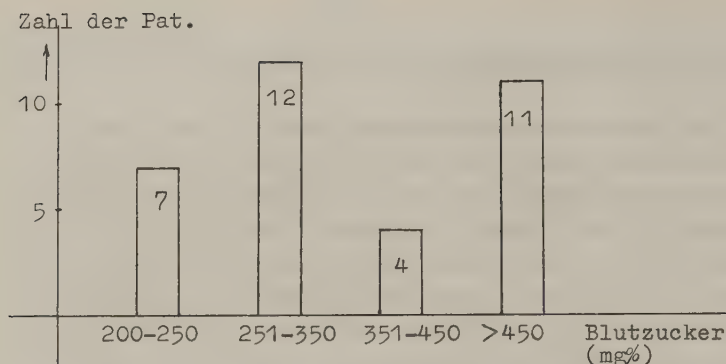


Abb. 9 : Aufteilung der maximal gemessenen Blutzuckerwerte (Fallzahl: n = 34)

Nur bei 37 % der Patienten mit Hyperglycämien trat zeitweise eine Glucosurie auf. Der Durchschnittswert der max. gemessenen Blutzuckerwerte betrug in dieser Gruppe 430 mg%, während er in der Patientengruppe ohne Glucosurie noch immer einen Wert von 345 mg% erreichte, so daß eine Erhöhung der Nierenschwelle für Glucose beim schweren Tetanus diskutiert wird (12). Auffallend war ferner eine relative Insulinresistenz dieser Blutzuckererhöhungen. Selbst bei fraktionierter Gabe von hohen Tagesdosen an Insulin (bis max. 360 IE Altinsulin/die) war in vielen Fällen nur ein mäßiger Abfall des Blutzuckerspiegels festzustellen.

Bei 4 Patienten mit Hyperglycämien war bereits vor der stationären Aufnahme ein manifester Diabetes mellitus (sog. „ Altersdiabetes ") bekannt, in 2 Fällen waren die aufgetretenen Blutzuckererhöhungen auf eine Leberinsuffizienz zurückzuführen. In den restlichen 31 Fällen konnte jedoch keine eindeutige Ursache der transitorischen Hyperglycämien gefunden werden.

3.9. Letalität

3.9.1. Gesamtletalität u. Letalität der einzelnen Schweregrade

Die Gesamtletalität betrug bei unserem Krankengut 58,9 %. Aufgeschlüsselt nach Schweregraden errechnete sich für Schweregrad I eine Letalität von 0 %, bei Schweregrad II betrug die Letalität 45,4 % und bei Schweregrad III 65,0 % (siehe Tab. 15).

	<u>Schweregrad</u>			<u>Gesamt</u>
	I	II	III	
Anzahl der Patienten	4	11	63	78
verstorben	0	5	41	46
Letalität (%)	0	45,4	65,0	58,9
Durchschnittsalter der geheilten Pat. (Jahre)	31,2	59,8	45,7	46,5
Durchschnittsalter der verstorbenen Pat. (Jahre)	-	68,8	57,3	58,5

Tab. 15 : Letalität und Durchschnittsalter der einzelnen Schweregrade

3.9.2. Letalität in Abhängigkeit vom Alter des Pat.

Wie zu erwarten, korrelierte die Letalität sehr stark mit dem Alter der Patienten. Abb. 10 (Seite 50) und Tab. 16 (Seite 50) zeigen das Ansteigen der Letalität mit zunehmendem Alter der Pat.. Vor allem bei den Altersklassen über 50 Jahre ist eine annähernd lineare Abhängigkeit zwischen Letalität u. Alter festzustellen.

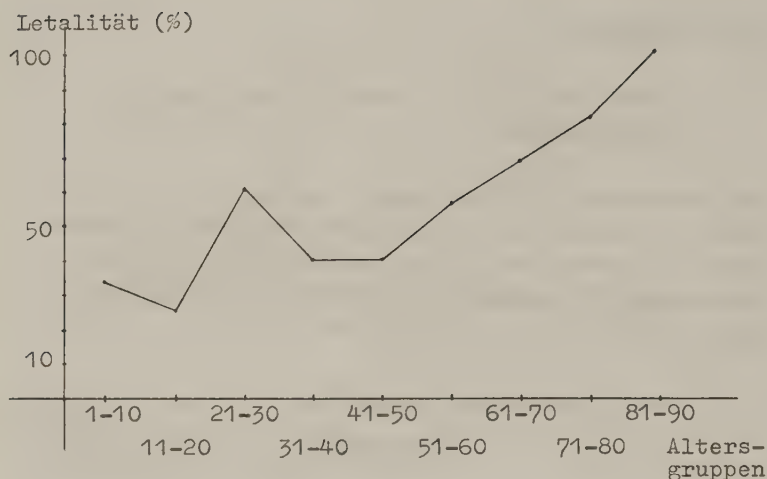


Abb. 10 : Letalität in Abhängigkeit vom Alter der Pat.

Altersgruppen (Jahre)	Fall- zahl	Schweregrad			Letalität (%)
		I	II	III	
1 - 10	3	1+		1+/1-	33,3
11 - 20	4	1+		2+/1-	25,0
21 - 30	5		1+	1+/3-	60,0
31 - 40	5			3+/2-	40,0
41 - 50	10	1+		5+/4-	40,0
51 - 60	14	1+	1+/1-	4+/7-	57,1
61 - 70	25		3+/1-	5+/16-	68,0
71 - 80	10		1+/2-	1+/6-	80,0
81 - 90	2		1-	1-	100,0

+ = geheilt
- = gestorben

Tab. 16 : Letalität und Schweregrade in den einzelnen Altersgruppen

Die Abhängigkeit der Prognose der Erkrankung vom Alter des Patienten ist auch aus Abb. 11 ersichtlich. Hier wurden die absoluten Zahlen der an Tetanus verstorbenen u. geheilten Pat. nach Altersgruppen aufgeteilt. Während etwa bis zum 50. Lebensjahr mehr Pat. den Tetanus überlebten als daran verstarben, kehrt sich dieses Verhältnis nach dem 50. Lebensjahr drastisch um.

Die Ursache dürfte vor allem darin liegen, daß ältere - und damit oftmals vorgeschädigte - Patienten den Belastungen der Erkrankung u. der Behandlung oft nicht mehr gewachsen sind. So sind z.B. ältere Personen weit stärker durch Sekundärkomplikationen gefährdet, als dies bei Patienten jüngeren Alters der Fall ist.

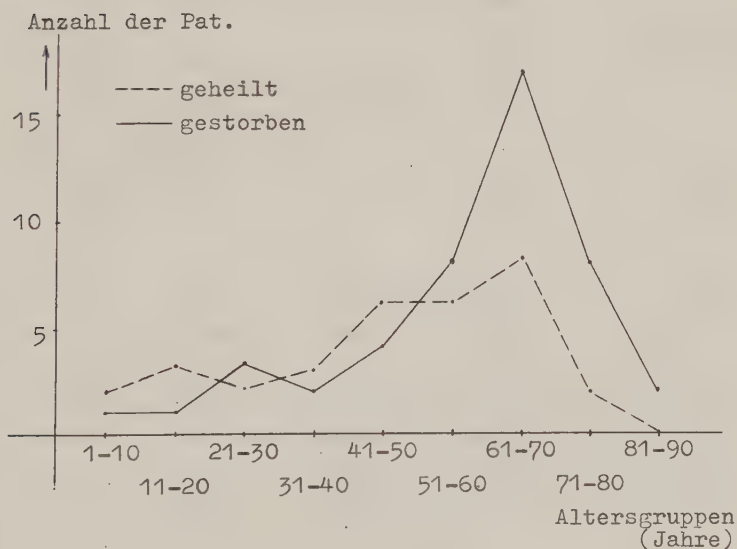


Abb. 11 : Aufteilung der an Tetanus verstorbenen und geheilten Patienten nach Altersgruppen

Jahr:	Schweregrad	Fallzahl	Anteil der einzelnen Schweregrade in %	Letalität (%)	Durchschnittsalter der Pat. (Jahre)	Durchschnittsalter der geheilten Pat. (Jahre)	Durchschnittsalter der verstorbenen Pat. (Jahre)
1968	I	1	4,6	0,0	9,0	9,0	-
	II	5	22,7	20,0	61,6	56,5	82,0
	III	16	72,7	62,5	55,5	41,5	55,1
	ges.	22	100,0	45,4	50,2	44,0	57,8
1969	I	-	-	-	-	-	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	15	100,0	66,6	53,8	46,5	57,7
	ges.	15	100,0	66,6	53,8	46,5	57,7
1970	I	-	-	-	-	-	-
	II	3	30,0	66,6	69,3	63,0	72,5
	III	7	70,0	100,0	52,7	-	52,7
	ges.	10	100,0	90,0	57,7	63,0	57,1
1971	I	1	10,0	0,0	16,0	16,0	-
	II	3	30,0	66,6	62,3	70,0	58,5
	III	6	60,0	100,0	62,5	-	62,5
	ges.	10	100,0	80,0	57,8	43,0	61,5
1972	I	-	-	-	-	-	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	2	100,0	50,0	57,0	52,0	62,0
	ges.	2	100,0	50,0	57,0	52,0	62,0
1973	I	-	-	-	-	-	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	9	100,0	55,5	58,7	47,7	67,6
	ges.	9	100,0	55,5	58,7	47,7	67,6
1974	I	1	20,0	0,0	58,0	58,0	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	4	80,0	75,0	37,7	17,0	44,6
	ges.	5	100,0	60,0	41,8	37,5	44,6
1975	I	1	20,0	0,0	42,0	42,0	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	4	80,0	0,0	55,5	55,5	-
	ges.	5	100,0	0,0	52,8	52,8	-

Tab. 17 : Aufteilung von Schweregraden, Durchschnittsalter der Pat. und Letalität nach Jahren

3.10. Todesursachen

Alle verstorbenen Tetanuspatienten kamen unter dem klinischen Bild des Herz-Kreislauf-Versagens ad Exitum, welchem die in Tab. 18 aufgeführten Ursachen zugrunde lagen. Bestanden zum Zeitpunkt des Todes mehrere schwere Komplikationen gleichzeitig, und wurde keine Obduktion vorgenommen, so war es nicht immer möglich, eine eindeutige primäre Todesursache zu ermitteln.

Todesursache:	1968-1975	1956-1967 [*]
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Pneumonie	19 (42,2)	10 (33,3)
Myocardversagen	9 (20,0)	6 (20,0)
Arrosionsblutung aus dem Truncus brachiocephalicus	4 (8,9)	0
Sepsis	5 (11,0)	3 (10,0)
mehrere Komplikationen gleichzeitig (z.B. Pneumonie, Sepsis, Blutungen, usw.)	8 (17,9)	-
Lungenembolie	0	8 (26,7)
Oligo-, Anurie	0	3 (10,0)

Tab. 18 : Aufstellung der Todesursachen (Fallzahl: 45)

^{*}Die entsprechenden Zahlen für den Zeitraum 1956-1967 sind der Veröffentlichung von R. MANZ, R.BEER (+) und U.BOLDT: „ Komplikationen und Todesursachen bei der Tetanusbehandlung " (42) entnommen.

Die häufigste Todesursache stellte die schwere Bronchopneumonie dar (42,2 % der Todesfälle). Bei der Sektion verstorbener Tetanuspatienten, eine Auswertung von 29 Sektionsprotokollen zeigt Tab. 19 (Seite 55), wurde sogar in 72 % der Fälle eine Pneumonie gefunden.

An zweiter Stelle folgte das Myocardversagen, welches bei 9 Patienten (20,0 %) zum Tode führte. Fünf dieser Patienten wurden obduziert, wobei in 4 Fällen - entsprechend dem hohen Alter der Patienten - erhebliche Vorschäden des Herzens wie ältere Infarkte, hochgradig stenosierende Coronarsklerose oder Herzklappenfehler diagnostiziert wurden.

Viermal, das sind 8,9 % der verstorbenen Tetanuspat. und 6,4 % der tracheotomierten Pat., führte eine Arrosionsblutung aus dem Truncus brachiocephalicus (bei tiefer Tracheotomie) zum Tode, wobei folgende Ursachen zugrunde lagen:

- a. Arrosion infolge einer nekrotisierenden praetrachealen Entzündung nach Anlegen eines Tracheostomas
- b. Drucknekrose an der Oesophagushinterwand (durch Magensonde) mit Penetration ins Spatium retropharyngicum
- c. Mechanische Läsion der Gefäßwand durch die Trachealkanüle

Drei Patienten (6,6 %) verstarben an einer Sepsis, in 2 Fällen (4,4 %) war eine Septicopyämie die primäre Todesursache. Bei der Sektion wurde sogar in 51,7 % der Fälle eine septische Milzschwellung, in 20,7 % eine trübe Schwellung der Leber (septische, reaktive Hepatitis) und in 10,3 % der Fälle eine trübe Schwellung der Nieren gefunden (siehe Tab. 19, Seite 55).

Bei 8 Patienten (= 17,9 % der Verstorbenen) bestanden

zum Zeitpunkt des Todes mehrere schwere Komplikationen (z.B. Pneumonie, Sepsis, Nierenversagen, Blutungen, usw.) gleichzeitig, welche alle ursächlich für den Tod waren.

3.11. Auswertung der Sektionsprotokolle

Die Auswertung von 29 Sektionsprotokollen verstorbener Tetanuspatienten ergab folgende pathologisch - anatomische Veränderungen:

1. Herz: Anzahl (%)

frische Muskelnekrosen	4 (13,8)
feinfleckige Myocardverschielung	5 (17,2)
alter Hinterwandinfarkt	3 (10,3)
seröse Myocarditis	2 (6,9)
eitrige Myocarditis	2 (6,9)
Pericarditis	2 (6,9)
alte Endocarditis	1 (3,4)
mittel- bis hochgradige Coronar- sklerose	8 (27,6)
Mitralstenose	1 (3,4)
Aortenklappenstenose	1 (3,4)
Hypertrophie beider Ventrikel	7 (24,1)
Hypertrophie des linken Ventrikels	4 (13,8)
schlaaffe Dilatation beider Ventr.	5 (17,2)
schlaaffe Dilatation des rechten Ventrikels	7 (24,1)
Lipomatosis cordis	2 (6,9)

2. Lunge:

Bronchopneumonie	18 (62,1)
Pseudolobärpneumonie	3 (10,3)

	Anzahl (%)
frische Embolie	2 (6,9)
alte Embolie	2 (6,9)
Infarkt	2 (6,9)
Ödem	12 (41,4)
chronisches Emphysem	5 (17,2)
Stauung (chronisch:5, akut:8)	13 (44,8)
seröser Pleuraerguß	10 (34,5)
fibrinöse Pleuritis	4 (13,8)
Pleuraverwachsungen	9 (31,0)
Pleuraspitzennarbe	3 (10,3)
ausgedehnte Parenchymblutungen	2 (6,9)
herdförmige Atelektasen	3 (10,3)
subpleurale Blutungen	1 (3,4)
petechiale Blutungen der Pleura viszeralis	1 (3,4)
eitrige Bronchitis	6 (20,7)
Fibrose	1 (3,4)
Anthrakose	1 (3,4)

3. Trachea:

katarrhalische Tracheobronchitis	11 (37,9)
nekrotisierende Tracheitis	10 (34,5)
fibrinöse Tracheitis	3 (10,3)
Tracheomalazie	4 (13,8)

4. Larynx:

gering- bis mittelgradiges Glottisödem	2 (6,9)
fleckförmige Schleimhautblutungen	1 (3,4)
Drucknekrosen	1 (3,4)

Anzahl (%)

5. Leber u. Gallenwege:

trübe Schwellung (= sept. reaktive Hepatitis)	6 (20,7)
Stauung (chronisch:3, akut:6)	9 (31,0)
Zellnekrosen	4 (13,8)
Zellverfettung	11 (37,9)
mittelgradige Fettleber	2 (6,9)
portale Zirrhose	1 (3,4)
chronische portale Hepatitis	1 (3,4)
Ödem	1 (3,4)
Cholestase	3 (10,3)
akute Cholangitis	3 (10,3)
rezidierte Cholangitis	1 (3,4)

6. Nieren:

Schockniere	18 (62,1)
trübe Schwellung	3 (10,3)
chronische, z.T. abszedierende Pyelonephritis	3 (10,3)
akute abszedierende Pyelonephritis	1 (3,4)
Pyelitis	1 (3,4)
fleckförmige Nierenrindennekrosen	1 (3,4)
herdförmige osmotische Nephrose	1 (3,4)
Nephritis mit Abszessen in Rinde und Mark	1 (3,4)

7. Magen-Darm-Trakt:

oesophagotracheale Fistel	3 (10,3)
Oesophagusvarizen	1 (3,4)
Druckulcera an der Oesophaguswand (durch Magensonde)	1 (3,4)
frisches Ulcus ventriculi	1 (3,4)
chronisches Ulcus ventriculi	3 (10,3)

	Anzahl (%)
frisches Ulcus duodeni	3 (10,3)
Ulcusperforation	2 (6,9)
Peritonitis	2 (6,9)
Magenschleimhauterosionen	3 (10,3)
Gastroenteritis	2 (6,9)
8. <u>Milz:</u>	
septische Milzschwellung	15 (51,7)
chronische Splenitis	2 (6,9)
portale Stauung	2 (6,9)
frischer Infarkt	1 (3,4)
9. <u>Gehirn:</u>	
Ödem	1 (3,4)
hämorrhagischer Infarkt	1 (3,4)
multiple Abszesse der Meningen	1 (3,4)
Hydrocephalus internus	1 (3,4)
disseminierte Nervenzellausfälle (infolge Hypoxie)	1 (3,4)
10. <u>Harnblase:</u>	
Cystitis mit z.T. fleckförmigen Schleimhautblutungen (Zustand nach Katheterisierung)	9 (31,0)
trabekuläre Hyperplasie	2 (6,9)
11. <u>Nebennieren:</u>	
ausgeprägte NNR-Entspeicherung	3 (10,3)
NNR-Ödem	1 (3,4)
frische Nekrosen	1 (3,4)
akute Stauung mit Blutungen	1 (3,4)

Anzahl (%)

12. Große Gefäße:

starke allgemeine Arteriosklerose mit Ulcerationen u. Parietal- thromben	6 (20,7)
mäßige allgemeine Arteriosklerose	7 (24,1)
Aortenisthmusstenose	1 (3,4)
schwere Thrombosen:	
V. cava inferior	1 (3,4)
V. renalis	2 (6,9)
V. iliaca	1 (3,4)
tiefe Beinvenen	1 (3,4)
ältere Thrombose der V. femoralis	2 (6,9)
ältere Thrombose der Vv. iliacae int.	1 (3,4)
massive Thrombenbildung um einen Pulmonaliseinschwemmkatheter	1 (3,4)
(V. cava superior, rechter Vorhof)	

ferner:

Pancreasfibrose	6 (20,7)
Lipomatose des Pancreas	6 (20,7)
chronische Pancreatitis	2 (6,9)
fibrinös-eitriger Aszites	1 (3,4)
fibrinös-seröser Aszites	5 (17,2)
hämorrhagischer Aszites	2 (6,9)
Urethritis	1 (3,4)
eitrige Epidydimitis	1 (3,4)
akute Lymphadenitis	1 (3,4)

Tab. 19 : Auswertung von 29 Sektionsprotokollen ver-
storbener Tetanuspatienten

IV. Diskussion

4.1. Rückgang der Erkrankungszahl

Wie Abb. 1 (Seite 6) zeigte, war in den Jahren des Untersuchungszeitraumes ein beinahe kontinuierlicher Rückgang der Erkrankungszahlen zu verzeichnen. Diese Tendenz ist in den meisten Industrieländern zu beobachten (2,15,33) und dürfte vor allem durch eine:

- a. bessere Immunitätslage der Bevölkerung,
 - b. bessere Hygiene und Wundversorgung,
 - c. Abnahme der in der Landwirtschaft tätigen Bevölkerung (am stärksten gefährdete Berufsgruppe),
- bedingt sein.

4.2. Einteilung in Schweregrade

Obwohl sich die hier verwendete Einteilung in Schweregrade nach DEVENS u. SCHOSTOK (7) als sehr brauchbar erwiesen hat und auch von vielen anderen Autoren verwendet wird, ist dennoch zu beachten, daß insbesondere der Schweregrad III dieser Einteilung noch ein relativ großes Spektrum an möglichen Krankheitsausprägungen umfaßt. Eine Tatsache, die z.B. beim Vergleich von Therapieerfolgen nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Es erscheint deshalb sinnvoll, diese Einteilung um einen Schweregrad IV zu erweitern, welcher das schwerste Krankheitsbild, d.h. generalisierte Krämpfe mit wesentlicher Beeinträchtigung der Atmung (masch. Dauerbeatmung notwendig) + sympathische Krisen + Hyperglycämie, beschreiben würde.

4.3. Zunahme der schweren Verlaufsformen

Wie aus Abb. 4 (Seite 11) ersichtlich ist, war eine Zunahme der schweren Verlaufsformen bei den Tetanus-erkrankungen zu beobachten. So erhöhte sich der Anteil des Schweregrades III an der Gesamtzahl der Fälle von 66,7 % in den Jahren 1956-1967 auf 80,8 % im hier untersuchten Zeitraum.

Es ist zu diskutieren, ob diese Zunahme der schweren Verlaufsformen nicht die Folge des ebenfalls zunehmenden Durchschnittsalters der Tetanuspatienten. Das Durchschnittsalter der einzelnen Schweregrade (siehe Tab. 3, Seite 10) spricht zumindest nicht gegen diese Theorie.

4.4. Pathophysiologie der Prodromi

Für die Frühsymptome des Tetanus (Tonuserhöhung in bestimmten Muskeln, hauptsächlich Kau- und mimische Gesichtsmuskulatur) hat wahrscheinlich die von den Göttinger Physiologen TAKANO und HENATSCHEK nachgewiesene Disinhibition des γ -motorischen Systems die Hauptbedeutung. Nicht sicher ist, warum die Tonuserhöhung in bestimmten Muskeln zuerst auftritt. Relevant sind hierfür die pharmakokinetischen Untersuchungen der Gießener Pharmakologen (23,59,70). Ihnen gelang der Nachweis, daß auch beim generalisierten Tetanus das Toxin aus der Blutbahn durch multiple Aszension über periphere Nerven in das ZNS gelangt; sie konnten gleichzeitig zeigen, daß elektrische Aktivität in einem Nerv die in ihm stattfindende Toxinaszension beschleunigt. Dies würde, wegen der Kürze der versorgenden Spinalnerven u. der häufigen Innervation (Kauen, Sprechen, Mimik), die Lokalisation der Frühsymptome beim generalisierten Tetanus im Bereich der Gesichtsmuskulatur erklären (71).

4.5. Eintrittspforten und Immunisierung

Wie bereits erwähnt resultierten 50,7 % der Infektionen mit Tetanusbazillen aus sog. Bagatellverletzungen (d.h. die Pat. sahen keine Veranlassung zum Arzt zu gehen) und in 10,6 % der Fälle war überhaupt keine Eintrittspforte festzustellen. In diesem Zusammenhang sei auch auf eine Untersuchung von PATEL et al. (50) hingewiesen, der unter 4718 Tetanuserkrankten in 17 % (!) der Fälle keine Eintrittspforte eruieren konnte.

Dies beweist wieder die Notwendigkeit einer Tetanusprophylaxe (Schutzimpfung), da offensichtlich bereits kleinste Verletzungen, die mit bloßem Auge nicht mehr sichtbar sind, zu einer Infektion führen können.

Die hauptsächliche Lokalisation der Eintrittspforten im Bereich der Extremitäten dürfte durch die erhöhte Verletzungsanfälligkeit dieser Körperteile bedingt sein.

4.6. Sanierung der Eintrittspforte

Durch die chirurgische Wundsanierung soll die weitere Toxinproduktion verhindert werden. Früher versuchte man durch Amputation von Fingern, Zehen oder sogar ganzer Extremitäten einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu nehmen (62). Große statistische Übersichten (2,5,46,53) zeigten jedoch, daß selbst radikalstes chirurgisches Vorgehen (beim klinisch bereits manifesten Tetanus) die Letalität nicht beeinflussen konnte. So hat sich heute allgemein durchgesetzt, die infizierte Wunde (falls überhaupt erkennbar) nach den Friedrichschen Regeln zu versorgen (43).

4.7. Pharmakokinetik des Tetanustoxins

Wie pharmakokinetische Untersuchungen von HABERMANN und DIMPFL (19) im Tierversuch an Ratten ergeben haben, scheint die kritische Grenze für die Gabe von Antitoxin (Tetanus-Hyperimmunglobulin) bei etwa 10 Stunden zu liegen. Es zeigte sich, daß Antitoxin, wenn es 10 Stunden nach der Gabe von Tetanustoxin den Ratten injiziert wurde, die Fixierung des Toxins im ZNS gerade noch verhindern konnte und keine Tetanus-symptome entstanden. Wurde dagegen das Antitoxin erst 48 Stunden nach der Toxingabe verabreicht, so konnte die Fixierung des Toxins im ZNS nicht mehr verhindert werden, und es entstanden die typischen Tetanussymptome.

4.8. Thromboseprophylaxe

Während in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraumes (d.h. 1968-1973) nur Patienten mit entsprechender Prädisposition (z.B. starker Varicosis) heparinisiert wurden, geschah dies seit 1974 grundsätzlich bei allen Tetanuspatienten, sofern keine Kontraindikation bestand (Dosis: 200-400 E/Std.).

Der Erfolg dieser Maßnahmen zeigt sich sehr eindrucksvoll im Vergleich der Sektionsprotokolle der Zeiträume 1956-1967 (hier noch keine prophylaktische Heparinisierung) und 1968-1975. Während im Zeitraum 1956-1967 von MANZ et al. (42) bei 22 Obduktionen verstorbener Tetanuspatienten noch 11 Lungenembolien beobachtet werden konnten, wovon 8 zum Tode der Patienten führten, ergab die Auswertung von 29 Sektionsprotokollen im hier untersuchten Zeitraum in 6 Fällen eine Lungenembolie, wobei jedoch keine die Todesursache darstellte.

4.9. Sympathische Krisen

Die Ursache der sympathischen Krisen ist, wie neurophysiologische Untersuchungen am Pharmakologischen Institut der Universität Gießen (49) und klinische Beobachtungen an Intensivpflegestationen in Großbritannien ergaben, hauptsächlich in der Enthemmung von Interneuronen des sympathischen Nervensystems im Rückenmark durch das Tetanustoxin zu suchen (71). Dadurch kommt es zu einer sympathischen Hyperaktivität mit den beschriebenen Manifestationen.

Bei den sympathischen Krisen handelt es sich also (ebenso wie bei der zentralen Hyperthermie) weniger um eine Komplikation, sondern um ein Symptom des Tetanus.

Die hauptsächlich in Form von kardiovaskulären Krisen sich äußernden sympathischen Krisen stellten für die Patienten, insbesondere bei schon bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (solche bestanden, entsprechend dem hohen Durchschnittsalter, bei 33 % unserer Patienten des Schweregrades III), eine ganz erhebliche Belastung dar und sind mitverantwortlich für die hohe Letalität (28,67). So dürfte die, gegenüber anderen Patienten unserer Intensivstation, höhere Zahl von Nierenkomplikationen bei Tetanuserkrankten (siehe Dissertation von M. LEHNERT, 38), eine Folgeerscheinung der bei sympathischen Krisen oft zu beobachtenden peripheren Vasokonstriktion (bzw. hypotoner Phasen) sein.

4.10. Hyperglycämien

Bei 37 Patienten (50,6 % der Fälle) wurden während der Erkrankung an mehreren Tagen Blutzuckerwerte über 200 mg% gemessen.

Wie Untersuchungen von FINSTERER et al. (12) am Institut

für Anaesthesiologie an der Chirurgischen Klinik der Universität München ergaben, zeigten Patienten mit schwerem Tetanus im Stadium der stärksten Krampfbereitschaft eine wesentlich verschlechterte Glucosetoleranz, die sich nach der „ Ausschleusung “ (= Beendigung der Relaxierung) bereits wieder deutlich besserte. Gleichzeitig fand sich eine gesteigerte Insulinausschüttung. Als Ursache der Hyperglycämien wurde u.a. eine gesteigerte Katecholaminausschüttung und eine relative Mindersekretion der B-Zellen der Langerhansschen Inseln durch Einwirkung des Tetanustoxins diskutiert.

4.11. Tracheotomie - prolongierte Intubation

Bei 4 tracheotomierten Patienten (= 20 % der überlebenden tracheotomierten Pat.) wurden nach der Dekanülierung Trachealstenosen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Stenosen der Luftwege nach maschineller Beatmung (und Tracheotomie/Langzeitintubation) ihr endgültiges Ausmaß oft erst 1 Jahr nach der Beatmung erkennen lassen (56).

EURSKENS et al. (10) berichten in ihrer Arbeit: „ Spätfolgen nach überstandnem Tetanus “ über die Nachuntersuchung von 19 ehemaligen tracheotomierten Tetanuspat., wobei in 10 Fällen eine Trachealeinengung mittels Röntgen-Trachealserienaufnahmen diagnostiziert wurde, fünf dieser Patienten litten unter dyspnoischen Zuständen.

Über die Komplikationsrate der seit 1973 bei 12 Tetanuspatienten durchgeführten nasotrachealen Langzeitintubation können noch keine endgültigen Aussagen gemacht werden, da die Zahl der Fälle zu klein ist, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Von den

fünf verstorbenen Patienten dieser Gruppe wurden zwei obduziert. Dabei zeigten sich in einem Fall (Intubationsdauer: 2 Tage) fleckförmige Schleimhautblutungen im Larynx und eine müßige katarrhalische Tracheitis, im anderen Fall (Intubationsdauer: 46 Tage) zwei Drucknekrosen im Larynx und eine ausgeprägte diffuse Tracheitis.

Bei 3 langzeitintubierten Patienten (Verweildauer des Tubus: 19, 24 und 25 Tage) wurde nach der Extubation eine Laryngo-Tracheoskopie vorgenommen. In allen 3 Fällen waren Granulationsgewebebildungen im Bereich der hinteren Commissur zu sehen, bei einem Patienten zusätzlich auch noch im dorsalen Drittel der Stimmbänder. Jedoch bewirkten diese Veränderungen noch keine Einengung der Luftwege. Die Trachealwand selbst zeigte keinerlei pathologische Veränderungen.

Bei 2 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Entlassung Röntgen-Trachealserienaufnahmen angefertigt, welche ebenfalls keine Einengungen der Luftwege erkennen ließen. Wie bereits erwähnt, so ist auch bei der Bewertung dieser Befunde zu berücksichtigen, daß Stenosen der Luftwege nach Tracheotomie oder Langzeitintubation ihr endgültiges Ausmaß oft erst 1 Jahr danach erkennen lassen.

RÜGHEIMER (54) fand in seinem Krankengut bei einem Viertel der oro- oder nasotracheal intubierten Patienten nach einer Intubationsdauer von 5 - 21 Tagen schwere Schäden am Kehlkopf und Trachea. Dabei sind vor allem laryngeale Komplikationen (subglottische Narbenstenosen, Stimmbandgranulome, usw.) gefürchtet, da sie operativ schwieriger als tracheale Komplikationen und nicht selten nie mehr zu rehabilitieren sind (21,54).

Insgesamt glauben wir aber doch, eine niedrigere Komplikationsrate bei der Langzeitintubation (prolon-

gierte nasotracheale Intubation) gegenüber der Tracheotomie beobachten zu können (man denke dabei nur an die 4 Fälle von Arrosionsblutungen aus dem Truncus brachiocephalicus mit letalem Ausgang, siehe Tab. 18, Seite 53), weshalb seit 1973, als eine drohende Arrosionsblutung bei einer tracheotomierten Patientin dazu zwang, zur Langzeitintubation überzugehen, nur mehr die prolongierte nasotracheale Intubation durchgeführt wurde.

4.12. Letalität und Vergleich der Todesursachen

Zur kritischen Analyse der sehr hohen Gesamtletalität ist es sinnvoll getrennt nach Schweregraden vorzugehen:

Schweregrad I

Die Letalität dieses Schweregrades betrug 0 %, ein Ergebnis, das durchwegs auch von allen anderen Autoren erreicht wird. Da dieser Schweregrad prognostisch sehr günstig liegt und auch therapeutisch keine allzu großen Probleme aufwirft, sollte er beim Vergleich von Letalitäten unberücksichtigt bleiben.

Betrachtet man einschlägige Veröffentlichungen, in denen von sehr niedrigen Gesamtletalitäten berichtet wird, unter diesem Gesichtspunkt, so stellt man meist einen relativ großen Anteil von Patienten mit Schweregrad I an der Gesamtzahl der Patienten fest (z.B. 20). In unserem Krankengut betrug der Anteil des Schweregrades I an der Gesamtzahl der Patienten 5,1 %, d.h. die Gesamtletalität wurde dadurch nur sehr gering positiv beeinflusst.

Schweregrad II

Hier errechnete sich eine Letalität von 45,4 %, während die entsprechenden Angaben in der Literatur (20,42,72)

meist zwischen 0 % und 25 % schwanken.

Die Ursache unserer hohen Letalität ist im außerordentlich hohen Durchschnittsalter dieser Patientengruppe (63,9 Jahre) zu suchen. Dem entsprechend war ein hoher Prozentsatz dieser Patienten bereits durch z.T. erhebliche Vorschäden belastet. So bestanden bei 66 % der Schweregrad-II-Fälle pathologische Lungenveränderungen (meist in Form eines Altersemphysems) u. bei 55 % pathologische Herz-Kreislauf-Veränderungen (mittel- bis hochgradige Arteriosklerose, Hypertonus, Herzklappenfehler).

Schweregrad III

Bei einem sehr großen Teil der Tetanuspatienten (80,8 %) entwickelte sich die schwerste Form der Krankheit, der Schweregrad III. Das Durchschnittsalter lag hier bei 54,8 Jahren, die Letalität bei 65,0 %. Die entsprechenden Letalitätsangaben in der Literatur liegen in der Größenordnung von etwa 40 %, allerdings bei einem in der Regel um 10 bis 15 Jahre niedrigeren Durchschnittsalter.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Die sehr hohe Gesamtletalität unseres Krankengutes wurde vor allem verursacht durch:

1. die ungünstige Altersstruktur
2. den geringen Anteil (5,1 %) des prognostisch sehr günstig liegenden Schweregrades I
3. den sehr großen Anteil (80,8 %) des prognostisch ungünstigen Schweregrades III

Es ist zuweilen erstaunlich, wie manche Autoren beim Vergleich und der Beurteilung ihrer Therapieerfolge, diese doch sehr entscheidenden Faktoren unberücksichtigt lassen.

Vergleich der Todesursachen:

Vergleicht man die Todesursachen im hier zugrunde liegenden Zeitraum mit den entsprechenden Daten aus dem Beobachtungszeitraum 1956-1967 (siehe Tab. 18, Seite 53), so fällt vor allem auf, daß kein Patient mehr an einer Lungenembolie verstarb. Dies darf sicherlich als ein Erfolg der prophylaktischen Heparinisierung gewertet werden. Die schwere Pneumonie dagegen stellte nach wie vor die häufigste Komplikation, die zum Tode führte, dar.

Insgesamt waren rund zwei Drittel der Todesursachen auf eine Infektion zurückzuführen, wobei die häufigste Organmanifestation die Lunge darstellte. Eine Senkung der pulmonalen Komplikationsrate könnte also die Letalität des Tetanus ganz entscheidend verringern.

Es zeigte sich wieder, daß für den größten Teil der letalen Ausgänge der Erkrankung nicht der Tetanus an sich, sondern sekundäre Komplikationen verantwortlich waren.

V. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Untersuchung lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Am Institut für Anaesthesiologie an der Chirurgischen Klinik der Universität München wurden in der Zeit vom 1.1.68 bis 31.12.75 insgesamt 78 Tetanuspatienten behandelt. Entsprechend der Krankheitseinteilung nach DEVENS u. SCHOSTOK (7) waren 4 Patienten (5,1 %) dem Schweregrad I, 11 Patienten (14,1 %) dem Schweregrad II und 63 Patienten (80,8 %) dem Schweregrad III zuzuordnen.
2. Die relative hohe Gesamtletalität von 58,9 % wurde vor allem durch die äußerst ungünstige Altersstruktur, den geringen Anteil des prognostisch sehr günstig liegenden Schweregrades I, und dem großen Anteil des prognostisch ungünstigen Schweregrades III an der Gesamtzahl der Patienten verursacht.
3. Vergleicht man Altersstruktur und Anteil der einzelnen Schweregrade an der Gesamtpatientenzahl unseres Krankengutes mit den entsprechenden Daten der im Zeitraum 1956-1967 an unserer Klinik behandelten Tetanuspatienten, so ist eine deutliche Verschiebung der Altersstruktur in die höheren Altersklassen und eine Zunahme der Schwere der Erkrankung festzustellen.
4. Mit 35 % der Fälle war die Berufsgruppe der in der Landwirtschaft beschäftigten Personen weitaus am stärksten vertreten. Durch eine Tetanusschutzimpfung dieses Personenkreises könnte also bereits ein großer Teil der Erkrankungen vermieden werden.

5. Der Infektion mit Cl. tetani lagen in rund 50 % der Fälle sog. banale Verletzungen (am häufigsten Holzsplitterverletzungen) zugrunde, wobei die Eintrittspforte am häufigsten im Bereich der unteren Extremität lag. Bei 10 % der Tetanuspatienten konnte keine Eintrittspforte gefunden werden.
6. Die Schwere der Erkrankung stand in direkter Relation zur Inkubationszeit, noch deutlicher aber zur Anlaufzeit. Je kürzer die Anlaufzeit war, umso schwerer war der Verlauf der Erkrankung und umso schlechter die Prognose bezüglich des Überlebens.
7. Eine Senkung der Letalität durch sog. „kausale“ Behandlungsmaßnahmen wie Wundexzision oder Antitoxinzufuhr in verschiedenen Dosen nach Ausbruch der Erkrankung, konnte nicht festgestellt werden. Offenbar ist die Schwere des Tetanusverlaufes bei Ausbruch der Erkrankung bereits weitgehend festgelegt.
8. Während der Behandlung standen Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems (Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufstillstände) und der Lunge (Pneumonien) im Vordergrund. Sie führten auch am häufigsten zum Tode der Patienten. Insgesamt waren rund zwei Drittel der Todesursachen auf eine Infektion zurückzuführen, wobei die häufigste Organmanifestation die Lunge darstellte. Dabei spielten sicherlich Tracheotomie/Langzeitintubation, Relaxierung und Dauerbeatmung eine entscheidende Rolle. Hier liegt der entscheidende Ansatzpunkt zur Senkung der Letalität.

9. Entsprechend der hohen Komplikationsrate durch bakterielle Infekte wurde der Fahndung nach pathogenen Keimen, deren Resistenztestung und der Antibiotikatherapie größte Aufmerksamkeit geschenkt. Es zeigte sich, daß vorwiegend gramnegative Keime (Klebsiella-Enterobacter, Pseudomonas, Proteus und E. coli) zur bakteriellen Besiedlung beitrugen. Ferner war mit zunehmender Aufenthaltsdauer der Patienten eine prozentual höhere Keimbesiedlung festzustellen.
10. Während des Krankheitsverlaufes traten bei 39 Patienten (50 %) sog. sympathische Krisen auf (hervorgerufen durch die Enthemmung von Interneuronen des Sympathicus im Rückenmark durch das Tetanustoxin). Sie konnten durch eine periphere Alpha- und Betablockade beherrscht werden. Noch unklar ist dagegen die Ursache der bei 37 Patienten während der Behandlung beobachteten transitorischen Hyperglycämien.
11. Die prolongierte nasotracheale Intubation scheint gegenüber der Tracheotomie eine geringere Komplikationsrate aufzuweisen, weshalb seit 1973 nur mehr dieses Verfahren zur Anwendung gelangte.
12. Die Tatsache, daß keiner der Tetanuspatienten an einer Lungenembolie verstarb, kann als eindrucksvoller Erfolg der prophylaktischen Heparinisierung gewertet werden. Im Zeitraum 1956-1967 stellte die Lungenembolie noch 26,6 % der Todesursachen bei unseren Tetanuspatienten dar.
13. Zu berechtigter Hoffnung geben die Behandlungsergebnisse des Jahres 1975 Anlaß, als keiner der Tetanuspatienten verstarb, obwohl auch hier schwe-

re Komplikationen wie Pneumonien, Nierenversagen, hypertone Krisen usw. den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen. Ob es sich hierbei nur um eine „gute Serie“, oder um den Erfolg der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten handelte, wird allerdings erst die Zukunft zeigen.

VI. Schlußfolgerung

Es sei noch einmal daran erinnert, daß der Infektion mit *Clostridium tetani* meist sog. banale Verletzungen vorausgingen, welche die Patienten nicht zum Arzt führten. In 12 % der Fälle war überhaupt keine Verletzung bekannt. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer obligatorischen, aktiven Immunisierung der Bevölkerung. In diesem Zusammenhang sei z.B. auf ein Tetanus-Sonderimpfprogramm (Pflichtimpfung) der DDR hingewiesen, durch das bis 1980 alle DDR-Bürger gegen Wundstarrkrampf immunisiert sein sollen (65).

Kommt es zum Ausbruch der Erkrankung, so entscheiden vor allem auftretende Komplikationen über das Schicksal des Patienten. Die zahlenmäßig häufigste Komplikation und auch Todesursache stellen nach wie vor die verschiedensten Formen der Infektion dar, allen voran die Pneumonie. Gelingt es diese zurückzudrängen, so wäre mit einer entscheidenden Senkung der Letalität zu rechnen. Solange es keine echte kausale Therapie gibt, sind die verstärkten therapeutischen Bemühungen vor allem hier anzusetzen.

Betrachtet man einmal die Kostenfrage, so liegen die finanziellen Aufwendungen für die Intensivbehandlung

beim ausgebrochenen Tetanus zwischen 20.000 und 60.000 DM je Krankheitsfall, in Extremfällen sogar bei 100.000 DM, dabei ist dieser enorme Aufwand oftmals nicht vom Erfolg gekrönt, vom persönlichen Leid des Erkrankten bzw. seiner Angehörigen ganz abgesehen. In keinem Verhältnis dazu steht der äußerst geringe Aufwand einer gesicherten 3-fachen Schutzimpfung, so kostet z.B. eine Ampulle Tetanol nur 2,45 DM. Die ungenügende Immunitätslage der Bevölkerung ist aber weniger durch die (relativ geringen) Kosten einer Tetanusschutzimpfung bedingt, als vielmehr durch den ungenügenden Aufklärungsgrad. Nachdem die von ärztlicher Seite (1,2, 13,20,42,43, u.a.) seit langer Zeit und immer wieder erhobene Forderung nach Einführung der Pflichtimpfung gegen Tetanus offensichtlich in der Bundesrepublik Deutschland nicht die erforderliche Beachtung findet, sind vor allem die Bemühungen zur Aufklärung der Bevölkerung zu verstärken.

VII. Literaturverzeichnis

1. Bedacht, R., Finsterer, U., Feifel, G.: Tetanusprophylaxe. Zum Zeitpunkt der Wahl und bei Verletzungen. Münch. med. Wschr. 114, 1485 (1972).
2. Beer, R., Eder, R., Pichlmayr, I., Loeschcke, G.C.: Fortschritte in der Behandlung des Wundstarrkrampfes. Münch. med. Wschr. 105, 712 (1963).
3. Bergmann, H., Necek, St.: Metabolische Probleme in der modernen Tetanusbehandlung. Münch. med. Wschr. 113, 1587 (1971).
4. Böttger, G.: Zur Behandlung des Wundstarrkrampfes. Münch. med. Wschr. 104, 853 (1962).
5. Clauberg, G., Schneider, W., Brändle, W.: Erfolgreiche Tetanusbehandlung mit Tetanus Hyperimmun-Humanglobulin und Valium. Med. Welt 18, 2811 (1967).
6. Corbett, J.L., Kerr, J.H., Prys-Roberts, C., Cramton-Smith, A., Spalding, J.M.K.: Cardiovascular disturbances in severe tetanus due to overactivity of the sympathetic nervous system. Anaesthesia 24, 198 (1969).
7. Devens, K., Schostok, P.: Zur neuzeitlichen Therapie des Tetanus. Chirurg 28, 253 (1957).
8. Drost, R., Manz, R., Finsterer, U., Grohmann, H.: Zur Frage der Herzbeteiligung beim Tetanus. Anaesthesist 19, 109 (1970).

9. Ehrengut, W.: Impffibel, Schattauer Verlag, Stuttgart 1966.
10. Eurskens, Ch., Zistl, F., Lehmann, Ch.: Spätfolgen nach überstandenen Tetanus. Anaesth. Inform. 11, 173 (1970).
11. Eyrich, K., Wiemers, K., Scholler, K.L., Noetzel, H.: Behandlungsergebnisse beim schweren Tetanus. Anaesthesist 15, 120 (1966).
12. Finsterer, U., Manz, R., Pröls, G., Väth, U., Mehnert, H., Beer, R.: Veränderungen des Glukosestoffwechsels beim schweren Tetanus. Z. prakt. Anästh. 6, 1 (1971).
13. Finsterer, U.: „ Weltprobleme des Impfschutzes am Beispiel Tetanus und Typhus ". Referat aus Anlaß des Weltgesundheitstages 1975, München 1975.
14. Frey, B. u. R.: Antibiotika, ein Leitfaden für die Therapie in Praxis und Klinik. Aesopus Verlag, Milano, München, Lugano 1974.
15. Furste, W.: Tetanus Statistics. JAMA 228, 28 (1974).
16. Graevenitz, A.: Mögliche Quellen gramnegativer Hospitalinfektionen. Fortschr. Med. 93, 386 (1975).
17. Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1976.

18. Habermann, E., Wiegand, H.: A Rapid and Simple Radioimmunological Procedure for Measuring Low Concentrations of Tetanus Antibodies. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 321 (1973).
19. Habermann, E., Dimpfel, W.: Distribution of ¹²⁵I-Tetanus-Toxin and ¹²⁵I-Toxoid in Rats with Generalized Tetanus as Influenced by Antitoxin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 327 (1973).
20. Haid, B.: 111 Tetanusfälle in 18 Jahren, Erfahrungsbbericht und allgemeine Konsequenzen. Münch. med. Wschr. 117, 1149 (1975).
21. Hegendörfer, U., Peter, K., Rückert, U.: Schädigungen im Respirationstrakt nach Langzeitintubation und Tracheotomie bei Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie. Anaesthesist 19, 469 (1970).
22. Hempelmann, G., Hartmann, W., Fabel, H., Leitz, K.H., Nolte, W.J.: Tracheobronchiales Absaugen als Problem der Intensivbehandlung. Z. prakt. Anästh. 4, 447 (1972).
23. Hensel, B., Seib, U.C., Wellhöner, H.H.: Vagal Ascent and Distribution of ¹²⁵I - Tetanus Toxin after Injection into the Anterior Wall of the Stomach. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 395 (1973).
24. Hiotakis, K., Feischl, P.: Therapeutische Konsequenzen bei manifestem Tetanus. Münch. med. Wschr. 113, 1591 (1971).

25. Kanarek, D.J., Kaufmann, B., Zwi, S.: Severe sympathetic hyperactivity associated with tetanus. Arch. Intern. Med. 132, 602 (1973).
26. Keilty, S.R., Gray, R.C., Dundee, J.W., McCullough, H.: Catecholamine levels in severe tetanus. Lancet 2, 195 (1968).
27. Kerr, J.H., Corbett, J.L., Spalding, J.M.K.: Sympathetic Overactivity in Tetanus. Proc. R. Soc. Med. 62, 659 (1969).
28. Kerr, J.H., Corbett, J.L., Spalding, J.M.K., Prys-Roberts, C., Crampton-Smith, A.: Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. Studies on 82 cases. Lancet 2, 236 (1968).
29. Kieninger, G., Madecki, O.: Tetanus neonatorum in Nigeria. Med. Welt 22, 609 (1971).
30. Kloetzel, K.: Clinical Patterns in Severe Tetanus. J. Amer. med. Ass. 185, 559 (1963).
31. Kluthe, R.: Die Betreuung des chronisch Nierenkranken in der Praxis. Dustri-Verlag, München-Deisenhofen 1975.
32. Kucher, R., Steinbereithner, K.: Intensivstation, Intensivpflege, Intensivtherapie. Thieme Verlag, Stuttgart 1972.
33. LaForce, F.M., Young, L.S., Benett, I.V.: Tetanus in the United States (1965-1966). New Engl. J. Med. 280, 569 (1969).

34. Lang, E.: Antibiotika - Therapie. Werk-Verlag
Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing 1975.
35. Lang, W.: Einsatz von Antibiotika in der Intensivbehandlung. In: Therapeutische Berichte,
Bayer, 2, 1972.
36. Lawin, P.: Praxis der Intensivbehandlung. Thieme
Verlag, Stuttgart 1972.
37. Lawrence, J.R., Sando, M.J.W.: Treatment of
Severe Tetanus. Brit. med. J. 2, 113 (1959).
38. Lehnert, M.: Problemstellungen und klinische Ergebnisse einer Beatmungsstation. Dissertation
München, (1975).
39. Levell, M.J., Stick, S.R., Dykes, J.R.W., Ablett,
J.J.L.: Adrenal Cortical Function in Patients
with Tetanus. Brit. J. Anaesth. 42, 531 (1970).
40. Loers, F.J., Kalff, G.: Kontrolle der künstlichen
Beatmung. diagnostik 5, 736 (1972).
41. Mai, K.: In: Behringwerk - Mitteilungen 50, 18
(1970).
42. Manz, R., Beer, R., Boldt, U.: Komplikationen
und Todesursachen bei der Tetanusbehandlung.
Prakt. Anaesth. Wiederbel. 5, 357 (1968).
43. Manz, R., Drost, R.: Heutiger Stand von Verhütung
und Behandlung des Wundstarrkrampfes.
Anaesthesist 18, 101 (1969).

44. Manz, R., Mehnert, H., Beer, R.: Transitorischer Diabetes mellitus bei Tetanuspatienten. Klin. Wschr. 46, 1230 (1968).
45. Macre, J.: Tetanus. Brit. med. J. 1, 730 (1973).
46. Mayrhofer, O., Kucher, R., Chott, F.: Moderne Aspekte in der Tetanusbehandlung. Wien. klin. Wschr. 76, 469 (1964).
47. Mörl, F.: Grundsätzliche Fragen der Behandlung des Tetanus. Zbl. Chir. 89, 433 (1964).
48. Mollaret, P., Emile, J., Amstutz, Ph.: Klinischer Erfahrungsbericht des Reanimationszentrums Hopital Claude Bernard, Paris. In: Just-Stöckel: Die Atmungsinsuffizienz und ihre klassische Behandlung. 3. Internat. Heidelberger Anaesthesie-Symposion 5./6. Mai 1967. Stuttgart: G. Thieme 1967.
49. Paar, G.H., Wiegand, H.J., Wellhöner, H.H.: The Influence of Tetanus Toxin on Sympathetic Reflex Discharges into the Renal Nerves. Naunyn-Schmiedeburg's Arch. Pharmacol. 281, 383 (1974).
50. Patel, J.C., Metha, B.C., Goodluck, P.L.: Tetanus. Experience with 4718 cases. In: Proceedings of the first international conference on tetanus, p.1.J.C. Patel (ed.). Bombay: Raman (1965).
51. Pichlmayr, I., Petermann, B., Manz, R.: Das Verhalten der Leberdurchblutung und Leberfunktion während der Behandlung von Tetanuskranken. Anaesthesist 18, 122 (1969).

52. Pichlmayr, I.: Der Wundstarrkrampf. Münch. med. Wschr. 111, 1325 (1969).
53. Rügheimer, E.: Behandlung und Prognose des Wundstarrkrampfes. Z. prakt. Anästh. 1, 175 (1966).
54. Rügheimer, E.: Tracheotomie und prolongierte Intubation. Therapiewoche 25, 2632 (1975).
55. Ruile, K., Salzmann, P.: Der Tetanus in Hessen. Chirurg 35, 49 (1964).
56. Schloßhauer, B.: Zur Verhütung und Behandlung von Kehlkopf- und Luftröhrenstenosen im Kindesalter. Fortschr. Med. 93, 1129 (1975).
57. Schultis, K., L'Allemand, H.: Zur Ernährung Tetanuskranker. Anaesthesist 17, 196 (1968).
58. Schwarz, G., Sonntag, H., Hanau, E.: Wirksame Tetanusprophylaxe und optimale Therapie. Zschr. Allg. Med. 46, 1445 (1970).
59. Seib, U.C., Hensel, B., Wiegand, H., Wellhöner, H.H.: Supporting Evidence for a Role of Neural Ascent of Toxin in the Pathogenesis of General Tetanus in Cats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 403 (1973).
60. Simmendinger, H.J., Dietzel, W.: Die metabolische Alkalose während der Intensivbehandlung. Z. prakt. Anästh. 1, 12 (1971).
61. Stirnemann, H., Roth, F.: Tetanus - noch immer eine Krankheit mit schlechter Prognose? Chirurg 41, 363 (1970).

62. Stirnemann, H., Brönnimann, R.: Erfahrungen in der Tetanusbehandlung. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 286, 335 (1957).
63. Stirnemann, H.: Tetanus. Bern u. Stuttgart: H. Huber 1966.
64. Stolz, Ch., Heller, W., Mörl, F.K.: Verlaufsbeobachtungen über Enzymveränderungen beim infektiösen Tetanus. Langenbeck's Arch. Chir. 325, 949 (1969).
65. Tetanus-Impfschutz für DDR-Bürger. Med. Tribune 5, 51 (1976).
66. Toothill, C., Dykes, J.R.W., Ablett, J.J.L.: Urinary catecholamine metabolite concentration in tetanus. Brit. J. Anaesth. 42, 531 (1970).
67. Tsueda, K., Oliver, P.B., Richter, R.W.: Cardio-vasculär Manifestations of Tetanus. Anaesthesiologie 40, 588 (1974).
68. Überla, K.: Biomathematik, Erläuterungen u. Lernhilfen zum Gegenstandskatalog. München 1974.
69. Weller, E.: Der Tetanus in Süddeutschland. Dtsch. med. Wschr. 81, 267 (1956).
70. Wellhöner, H.H., Seib, U.C., Hensel, B.: Local Tetanus in Cats: The Influence of Neuromuscular Activity on Spinal Distribution of ¹²⁵I Labelled Tetanus Toxin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 387 (1973).

71. Wellhöner, H.H.: Der Tetanus wird vernachlässigt. Ärztl. Prax. 26, 2349 (1974).
72. Wiemers, K., Eyrich, K.: Behandlungsergebnisse bei 222 Fällen von manifestem Tetanus. Dtsch. med. Wschr. 92, 1298 (1967).
73. Wiemers, K., Eyrich, K.: Ergebnisse der Tetanusbehandlung. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 325, 930 (1969).
74. Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
75. Winkle, St.: Der Tetanus im Altertum. Behringwerke A.G. Marburg/Lahn, Die Gelben Hefte 18, 916 (1971).

LEBENS LAUF

Ich wurde am 19.9.47 als drittes Kind der Eheleute Georg und Therese Brandl, geb. Grandl, in Mühldorf geboren. Von 1953 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Mühldorf und trat anschließend in die Staatliche Realschule Waldkraiburg ein, welche ich 1963 mit dem Zeugnis der „ Mittleren Reife " verließ. Nun absolvierte ich ein zweijähriges Industriepraktikum bei der DBP und der Siemens AG, um dann ein Ingenieurstudium der Fachrichtung Elektrotechnik (Nachrichtentechnik) am Oskar-von-Miller-Polytechnikum, Ingenieurschule der Landeshauptstadt München, zu beginnen. 1970 wurde ich nach Ablegung der Staatlichen Ingenieurprüfung zum Ingenieur graduiert. Nach einer zweijährigen Tätigkeit als Fachlehrer an der Schule für Datenverarbeitung der Siemens AG begann ich 1972 ein Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München. 1978 Ablegung des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt.

